

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 980**

51 Int. Cl.:

C07H 19/00 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2013 PCT/US2013/063731**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14058801**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2013 E 13776706 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2906579**

54 Título: **Análogos de 2'-cloro nucleósidos para infección por VHC**

30 Prioridad:

08.10.2012 US 201261711131 P
01.04.2013 US 201361807249 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2018

73 Titular/es:

IDENIX PHARMACEUTICALS LLC (33.3%)
320 Bent Street, Floor 4
Cambridge, MA 02141, US;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%) y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (33.3%)

72 Inventor/es:

GOSSELIN, GILLES;
PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE;
ALEXANDRE, FRANCOIS-RENE;
RAHALI, HOUCINE;
GRIFFON, JEAN-FRANÇOIS;
SURLERAUX, DOMINIQUE;
DOUSSON, CYRIL B.;
PIERRA, CLAIRE;
MOUSSA, ADEL M.;
MAYES, BENJAMIN ALEXANDER;
STEWART, ALISTAIR JAMES y
DUKHAN, DAVID

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 674 980 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de 2'-cloro nucleósidos para infección por VHC

Campo

5 Se proporcionan aquí compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de infecciones virales, que incluyen infecciones por el virus de la hepatitis C en huéspedes que lo necesitan. Se proporcionan análogos de 2'-cloro-nucleósidos que muestran una notable eficacia y biodisponibilidad para el tratamiento de, por ejemplo, la infección por VHC en un ser humano.

Antecedentes

10 El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. (Boyer, N. et al., J. Hepatol., 32: 98-112, 2000). El VHC causa una infección viral de crecimiento lento y es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R., Scientific American, Oct.: 80-85, 1999; Boyer, N. et al., J. Hepatol. 32: 98-112, 2000). Se estima que hay alrededor de 150 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C, y se estima que más de 350000 personas mueren de enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C cada año (Hepatitis C Fact Sheet, World Health Organization Fact Sheet No. 164, julio 15 2013). La cirrosis causada por la infección crónica de la hepatitis C representa entre 8000 y 12000 muertes por año en los Estados Unidos, y la infección por el VHC es la indicación principal para el trasplante de hígado.

20 La infección por VHC se vuelve crónica en aproximadamente el 75% de los casos, y muchos pacientes son inicialmente asintomáticos. Los primeros síntomas de la infección por el VHC son a menudo los de la enfermedad hepática crónica. Alrededor del 20 al 30% de los pacientes con hepatitis crónica debido al VHC desarrollan cirrosis, aunque esto puede llevar décadas. El desarrollo de cirrosis por VHC también aumenta el riesgo de cáncer hepatocelular (The Merck Manual Online, Chronic Hepatitis, disponible en www.merckmanuals.com/professional/hepatic_and_biliary_disorders/hepatitis/chronic_hepatitis.html, última revisión de marzo de 2013).

25 A la luz del hecho de que la infección por VHC ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo y tiene efectos trágicos en el paciente infectado, sigue existiendo una gran necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar la hepatitis C, que tengan baja toxicidad para el huésped. Además, dada la creciente amenaza de otras infecciones por *flaviviridae*, sigue existiendo una gran necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos efectivos que tengan baja toxicidad para el huésped. Por lo tanto, existe una necesidad continua de tratamientos efectivos de infecciones por flavivirus e infecciones por VHC.

30 El documento WO 2008/121634 A2 se refiere a profármacos de fosforamidato de derivados de nucleósidos que pueden usarse en el tratamiento del VHC.

35 Furman et al., Antiviral Drugs: From Basic Discovery Through Clinical Trials, John Wiley & Sons, Inc., primera edición, 2011 y Sofia et al. Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, No. 19, 16 de septiembre de 2010, páginas 7202-7218, originado en el mismo equipo y laboratorio de investigación que el documento WO 2008/121634 A2. Tanto Furman et al. y Sofia et al. consideran cómo las modificaciones a la estructura de los profármacos de fosforamidato de derivados de nucleósidos afectan la actividad de los mismos.

El documento WO 2008/079206 A1 se refiere a fosforamidatos cíclicos de nucleósidos que pueden usarse en el tratamiento de HCV.

Resumen

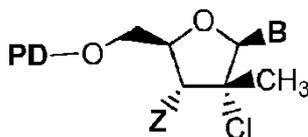
40 Se proporcionan en el presente documento compuestos útiles, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones por flavivirus tales como infecciones por HCV. Los compuestos son análogos de 2'-cloro nucleósidos. Los análogos de 2'-cloro nucleósidos muestran una notable eficacia o biodisponibilidad, o ambos, para el tratamiento de, por ejemplo, la infección por VHC en un ser humano.

45 La solicitud describe cómo los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* y otras afecciones relacionadas tales como anticuerpos anti-*Flaviviridae* positivos y condiciones *Flaviviridae*-positivas, inflamación crónica del hígado causada por VHC, cirrosis, fibrosis, hepatitis aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica persistente y fatiga. Estos compuestos o formulaciones también pueden usarse profilácticamente para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad clínica en individuos, que son anticuerpos anti-*Flaviviridae* o antígenos *Flaviviridae* positivos o que han estado expuestos a un *Flaviviridae*. 50 Preferiblemente, los *Flaviviridae* son hepatitis C. La solicitud describe cómo se usan los compuestos para tratar cualquier virus que se replica a través de una ARN polimerasa dependiente de ARN.

También se describe un método para el tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en un huésped, que incluye un ser humano, que incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento,

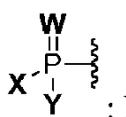
administrado solo o en combinación o alternancia con otro agente anti-*Flaviviridae*, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula 2001:



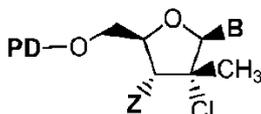
(2001);

- 5 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: PD es hidrógeno, monofosfato, difosfato, trifosfato o



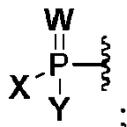
- 10 B es una nucleobase; W es S u O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarboniltioalquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalcoxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalcoxilo (arilalquilo), cicloalquilcarbonilalcoxilo, alcoxicarbonilaminoalquilcarboniltioalquilo, hidroxilalquilcarboniltioalquilo, alquilcarbonilalcoxilo o aminoalquilcarbonilalcoxilcarboniltioalquilo; y cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (1001):



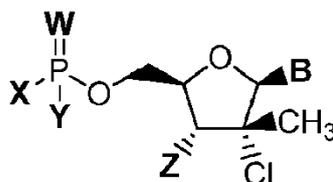
(1001);

- 20 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: PD es hidrógeno, trifosfato o



- 25 B es una nucleobase; W es S o O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; cada R¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarboniltioalquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalcoxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalcoxilo (arilalquilo), cicloalquilcarbonilalcoxilo, alcoxicarbonilaminoalquilcarboniltioalquilo, hidroxilalquilcarboniltioalquilo, o aminoalquilcarbonilalcoxilcarboniltioalquilo; y cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



(I);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: B es una nucleobase; W es S o O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; cada R¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo.

En un aspecto, los compuestos proporcionados en el presente documento se proporcionan o se administran en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como uno útil para el tratamiento o prevención de infecciones por VHC. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos se proporcionan en detalle en otra parte de este documento.

En el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria y kits adecuados para usar en el tratamiento o prevención de trastornos tales como infecciones por VHC que comprenden una cantidad terapéutica o profilácticamente eficiente de un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001- 2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH y una cantidad terapéutica o profilácticamente eficiente de un segundo agente terapéutico tal como uno útil para el tratamiento o prevención de las infecciones por VHC .

Se describe un método de tratamiento de un trastorno hepático que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz para el tratamiento de un compuesto análogo de 2'-cloro-nucleósido.

Los *Flaviviridae* que pueden tratarse son discutidos, por ejemplo, en general Fields Virology, Fifth Ed., Editors: Knipe, D.M., y Howley, P.M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, Capítulos 33-35, 2006. Preferiblemente, los *Flaviviridae* son VHC. *Flaviviridae* puede ser un flavivirus o pestivirus. Los *Flaviviridae* pueden ser de cualquier clase de *Flaviviridae*. *Flaviviridae* puede ser un virus de mamíferos transmitido por garrapatas. *Flaviviridae* puede ser un virus transmitido por garrapatas. *Flaviviridae* puede ser un virus transmitido por mosquitos. *Flaviviridae* puede ser un virus Aroa. *Flaviviridae* puede ser un virus del dengue. *Flaviviridae* puede ser un virus de encefalitis japonesa. *Flaviviridae* puede ser un virus de Kokobera. *Flaviviridae* puede ser un virus Ntaya. *Flaviviridae* puede ser un virus Spondweni. *Flaviviridae* puede ser un virus de la fiebre amarilla. *Flaviviridae* puede ser un virus Entebbe. *Flaviviridae* puede ser un virus Modoc. *Flaviviridae* puede ser un virus de Rio Bravo.

Los flavivirus específicos incluyen, sin limitación: Absettarov, Aedes, Alfuy, Alkhurma, Apoi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bukalasa bat, Bouboui, Bussuquara, Cacipacore, Calbertado, isla de Carey, agente de fusión celular, Cowbone Ridge, Culex, murciélago de Dakar, Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4, Edge Hill, Murciélago de Entebbe, Gadgets Gully, Hanzalova, Hypr, Ilheus, meningoencefalitis de pavo Israel, encefalitis japonesa, Jugra, Jutiapa, Kadam, Río Kamiti, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, enfermedad de Kyasanur Forest, Langat, Louping ill, Meaban, Modoc, leucoencefalitis de Montana myotis, encefalitis de Murray Valley, Nakiwogo, Naranjal, Negishi, Ntaya, fiebre hemorrágica de Omsk, murciélago de Phnom Penh, Powassan, Quang Binh, Rio Bravo, Rocio, Royal Farm, encefalitis rusa de primavera-verano, Saboya, encefalitis de San Luis, Sal Vieja, San Perlita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, encefalitis transmitida por garrapatas, encefalitis de oveja turca, Tyulenyi, Uganda S, Usutu, Wesselsbron, West Nile, Yaundé, fiebre amarilla, Yokose y Zika.

Los pestivirus que pueden tratarse se discuten en general en Fields Virology, Fifth Ed., Editors: Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, Capítulos 33-35, 2006. Los pestivirus específicos incluyen, sin limitación: virus de la diarrea viral bovina ("BVDV"), virus de la peste porcina clásica ("CSFV", también llamado virus del cólera porcino) y virus de la enfermedad fronteriza ("BDV").

Descripción

Se discuten en el presente documento compuestos, composiciones y métodos útiles para tratar trastornos hepáticos tales como la infección por VHC en un sujeto. Además, se proporcionan formas de dosificación útiles para tales métodos.

Definiciones

Cuando se hace referencia a los compuestos proporcionados en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Preferiblemente, el grupo alquilo es un hidrocarburo primario, secundario o terciario. Preferiblemente, el grupo alquilo incluye de uno a diez átomos de carbono, es decir, alquilo C₁ a C₁₀. Preferiblemente, el grupo alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, CF₃, CCl₃, CFC₂, CF₂Cl, etilo, CH₂CF₃, CF₂CF₃, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término incluye tanto grupos alquilo sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos alquilo halogenados. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con los que se puede sustituir el grupo alquilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991.

El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁ a C₆. Preferiblemente, el grupo alquilo inferior es un hidrocarburo primario, secundario o terciario. El término incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas.

El término "alquilo superior", como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de siete a treinta átomos de carbono, es decir, alquilo C₇ a C₃₀. Preferiblemente, el grupo alquilo superior es un hidrocarburo primario, secundario o terciario. El término incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo bicíclico saturado, y/o puenteado, y/o no puenteado, y/o fusionado. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo incluye de tres a diez átomos de carbono, es decir, cicloalquilo C₃ a C₁₀. El cicloalquilo puede tener de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo o adamantilo. El término incluye tanto grupos cicloalquilo sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos cicloalquilo halogenados. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que se puede sustituir el grupo cicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario.

"Alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados divalentes que tienen particularmente de uno a once átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilenilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares. El término incluye grupos alquilenilo halogenados. Preferiblemente, el grupo alquilenilo es un grupo alquilenilo fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que se puede sustituir el grupo alquilenilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, alquilarilo, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, ya sea sin protección o protegidos según sea necesario.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo olefínicamente insaturados monovalentes, preferiblemente, que tienen hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y tener a al menos 1 o de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. El término incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo (es decir, vinilo, o -CH=CH₂), n-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo (-C(CH₃)=CH₂) y similares. El término incluye grupos alquenilo halogenados. Preferiblemente, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que se puede sustituir el grupo alquenilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado. Preferiblemente, cicloalquenilo se refiere a sistemas de anillos mono o multicíclicos que incluyen al menos un doble enlace. Preferiblemente, el grupo cicloalquenilo puede ser un grupo bicíclico puenteado, sin puente y/o fusionado. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo incluye de tres a diez átomos de carbono, es decir, cicloalquilo C₃ a C₁₀. El cicloalquenilo puede tener de 3 a 7 (C₃₋₁₀), o de 4 a 7 (C₃₋₇) átomos de

carbono. El término incluye tanto grupos cicloalqueno sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos cicloalqueno halogenados. Preferiblemente, el grupo cicloalqueno es un grupo cicloalqueno fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que puede sustituirse el grupo cicloalqueno se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario.

"Alqueniлено" se refiere a grupos hidrocarburo olefínicamente insaturados divalentes, preferiblemente, que tienen hasta aproximadamente 11 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 o de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término se ejemplifica por grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH=CHCH₂- y -C(CH₃)=CH- y -CH=C(CH₃)-) y similares. El término incluye tanto grupos alqueniлено sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos alqueniлено halogenados. Preferiblemente, el grupo alqueniлено es un grupo alqueniлено fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que se puede sustituir el grupo alqueniлено se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario.

"Alquinileno" se refiere a grupos hidrocarburo acetilénicamente insaturados, preferiblemente, que tienen hasta aproximadamente 11 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 o de 1 a 2 sitios de alquinileno insaturación. Ejemplos no limitantes de grupos alquinileno incluyen acetilénico, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares. El término incluye tanto grupos alquinileno sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos alquinileno halogenados. Preferiblemente, el grupo alquinileno es un grupo alquinileno fluorado. Ejemplos no limitantes de unidades estructurales con las que se puede sustituir el grupo alquinileno se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente derivado de un anillo aromático. Un grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₂. Un grupo arilo puede ser fenilo, bifenilo o naftilo. El término incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas. Un grupo arilo puede estar sustituido con cualquier resto descrito, que incluye, pero no se limita a, uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), alquilo, haloalquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegidos o protegidos según sea necesario, como conocen los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" son sinónimos y se refieren al grupo -OR' donde R' es alquilo o cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se describen en el presente documento. Los grupos alcoxi incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-alcoxi donde alcoxilo es como se define aquí.

El término "alquilcarboniltoalquilo" se refiere a un radical -alquil-S-C(O)-alquilo, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

El término "alquilcarbonilalcoxilo" se refiere a un radical -alcoxil-C(O)-alquilo, en donde alquilo y alcoxilo son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxycarbonilalquilo" se refiere a un radical -alquil-C(O)-alcoxi, donde alquilo y alcoxilo son como se definen aquí.

El término "arilalcoxycarbonilalquilo" se refiere a un radical -alquil-C(O)-alcoxi-arilo, donde alquilo, alcoxi y arilo son como se definen en el presente documento.

El término "alquilcarbonilalcoxi (arilalquilo)" se refiere a un radical -alcoxi(-alquilaril)-C(O)-alquilo, donde alquilo, alcoxi y arilo son como se definen en el presente documento.

El término "cicloalquilcarbonilalcoxilo" se refiere a un radical -alcoxil-C(O)-cicloalquilo, donde alcoxilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxycarbonilaminoalquilcarboniltoalquilo" se refiere a un radical -alquiloS-C(O)-NH-alquil-C(O)-alcoxi o -alquil-S-C(O)-alquil-NH-C(O)-alcoxi, donde alquilo y alcoxi son como se definen aquí.

El término "hidroxialquilcarboniltoalquilo" se refiere a un radical -alquil-S-C(O)-alquil-OH, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

El término "aminoalquilcarbonilalcoxicarbonilalquilo" se refiere a un radical -alquiloS-C(O)-alcoxi-C(O)-NH-alquilo o -alquil-S-C(O)-alcoxi-C(O)-alquil-NH₂, donde alquilo y alcoxi son como se definen aquí.

El término "alcoxicarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical -alquil-NH-C(O)-alcoxi o -NH-alquil-C(O)-alcoxi, donde alquilo y alcoxi son como se definen aquí.

- 5 El término "hidroxilalquilo" se refiere a un radical -alquil-OH, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

El término "aminoalquilcarbonilalcoxilo" se refiere a un radical -alcoxi-C(O)-alquil-NH₂ o -alcoxi-C(O)-NH-alquilo, donde alquilo y alcoxilo son como se definen aquí.

"Amino" se refiere al radical -NH₂ o -NH-R, donde cada R es independientemente alquilo, arilo o cicloalquilo.

- 10 "Amino alcohol" se refiere al radical -NHLOH, en donde L es alquileo.

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.

El término "alquilamino" o "arilamino" se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente. Preferiblemente, el sustituyente alquilo es alquilo superior. Preferiblemente, el sustituyente alquilo es alquilo inferior. El alquilo, alquilo superior o alquilo inferior puede estar sin sustituir.

- 15 "Halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo, fluoro o yodo.

"Monoalquilamino" se refiere al grupo alquil-NR', en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquilo o cicloalquilo.

"Tioalcoxi" se refiere al grupo -SR' donde R' es alquilo o cicloalquilo.

- 20 El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático monovalente y/o sistema de anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N; y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. Preferiblemente, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo están unidos al resto de la molécula a través del anillo no aromático. Preferiblemente, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo condensado o puenteado, y en donde los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos los anillos pueden estar parcial o completamente saturados o aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiotpirano, benzoxazinilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinil, dihidrobenzisoxazinil, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropirano, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranil, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxirano, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo y 1,3,5-tritanilo. Preferiblemente, el heterociclo también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

- 40 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N en el anillo. Los grupos heteroarilo están unidos al resto de la molécula a través del anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos S y/o uno a cuatro átomos N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. Preferiblemente, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, fupiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. Preferiblemente, heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo.

El término "alquilheterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo con un sustituyente alquilo. El término heterocicilalquilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente heterociclilo.

- 5 El término "alquilheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un sustituyente alquilo. El término heteroarilalquilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente heteroarilo

El término "grupo protector" como se usa en el presente documento y a menos que se defina de otra manera se refiere a un grupo que se agrega a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para evitar su reacción posterior o para otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un compuesto proporcionado en el presente documento que conserva sus propiedades biológicas y que no es tóxica o indeseable para uso farmacéutico. Tales sales se pueden derivar de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Tales sales incluyen, pero no están limitadas a: (1) sales de adición ácida formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, benzenosulfónico, 4-clorobenzenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfor, canforsulfónico, 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptonico, 3- ácidos fenilpropiónico, trimetilacético, terc-butilacético, lauril sulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y similares; o (2) sales de adición básica formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original bien (a) es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o metal alcalino o alcalinotérreo hidróxidos metálicos, como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, zinc y bario, amoníaco o bien (b) se coordina con una base orgánica, como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, como amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, N-metilglucamina, piperazina, tris(hidroxiometilo)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen además, a modo de ejemplo solo y sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidroháluros, por ejemplo clorhidrato e hidrobromuro, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), 4-clorobenzenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, canforato, canforsulfonato, 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, tert-butilacetato, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "nucleobase" se refiere a la porción de base de un nucleósido o nucleótido. Preferiblemente, una nucleobase es una base de purina o pirimidina, como se define aquí.

Los términos base de "purina" o "pirimidina" se refieren, pero no se limitan a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en donde el acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-alquilaminopurina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, pirimidina C⁵-acil, C⁵-hidroxialquil purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinilpirimidina, C⁶-Br-vinilpirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a, guanina, adenina, hipoxantina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base se pueden proteger según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

El término "acilo" o "éster unido a O" se refiere a un grupo de la fórmula C(O)R', donde R' es alquilo o cicloalquilo (incluido alquilo inferior), residuo carboxilato de aminoácido, arilo incluyendo fenilo, alcarilo, arilalquilo que incluye bencilo, alcoxilalquilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluido alquilo

inferior), arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, fluoro, yodo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato tales como alquil o arilalquil sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, arilalquilo incluyendo bencilo, alcoxilalquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo. En particular, los grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclotropilacetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, neoheptanoilo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenocetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, tert-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, perfluoroheptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, 7-clorododecafluoroheptanoilo, 7-clorodiodafluoroheptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxa-heptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoilo, perfluoroheptanoilo, metoxibenzoilo, metilo 3-amino-5-fenil-tiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxibenzoilo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoilo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocapriilo, decanoilo, n-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandilo, pivaloilacetilo, 1- adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridindicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexilcarboxilo, 4-metilbenzoilo, clorometilisoxazolilcarbonilo, perfluorociclohexilcarboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidinacarbonilo, 4-fenilbenzoilo.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos α , β y δ naturales y sintéticos, e incluye, pero no se limita a, aminoácidos que se encuentran en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. Preferiblemente, el aminoácido está en la configuración L. La descripción también describe el aminoácido en la configuración D. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleuccinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptófanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleuccinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptófanilo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutaroilo, β -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo.

El término "derivado de aminoácido" se refiere a un grupo derivable de un aminoácido de origen natural o no natural, como se describe y ejemplifica aquí. Los derivados de aminoácidos son evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, derivados de éster, aminoalcohol, aminoaldehído, amino lactona y N-metilo de aminoácidos naturales y no naturales. La descripción proporciona un derivado de aminoácido como sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el sustituyente es -G-C(O)-Q, en donde Q es sulfanilo, amino o alcoxilo y G es alquilo C₁-C₂. La descripción proporciona un derivado de aminoácido como sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el sustituyente es -NH-G(Sc)-C(O)-Q¹, en donde Q¹ es -SR, -NRR o alcoxilo, R es hidrógeno o alquilo, Sc es una cadena lateral de un aminoácido que se produce de forma natural o no natural y G es alquilo C₁-C₂. La descripción proporciona un derivado de aminoácido como sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el sustituyente es -OC(O)-G (S_C)-NH-Q², en donde Q² es hidrógeno o alcoxilo, S_C es una cadena lateral de un ácido aminoácido que ocurre o que no se produce de manera natural y G es alquilo C₁-C₂. Preferiblemente, G es alquilo C₁ y Sc se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo. La divulgación describe un derivado de aminoácido como un sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración D. La divulgación describe un derivado de aminoácido como un sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración L.

El término "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" con respecto a una composición de nucleósidos se refiere a una composición de nucleósidos que incluye al menos 85 o 90% en peso, preferiblemente 95%, 98%, 99% o 100% por peso, del enantiómero designado de ese nucleósido. Preferiblemente, en los métodos y compuestos proporcionados en el presente documento, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros.

De manera similar, el término "aislado" con respecto a una composición de nucleósidos se refiere a una composición de nucleósidos que incluye al menos 85, 90%, 95%, 98%, 99% a 100% en peso, del nucleósido, el resto que comprende otras especies químicas o enantiómeros.

"Solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

"Composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición isotópica natural o a la abundancia para un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden denominarse aquí átomos "no enriquecidos". A menos que se designe lo contrario, los átomos de los compuestos enumerados en el presente documento pretenden representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

"Enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula en lugar de la abundancia isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición determinada significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural del deuterio es aproximadamente 0.0156%, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0.0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

"Enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo.

Como se usa en el presente documento, "alquilo", "cicloalquilo", "alquenilo", "cicloalquenilo", "alquinilo", "arilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "amino", "carboxilo", "alquilamino", "arilamino", "tioalquioxo", "heterociclilo", "heteroarilo", "alquilheterociclilo", "alquilheteroarilo", "acilo", "aralquilo", "alcarilo", "purina", "pirimidina", "carboxilo" y "aminoácido" los grupos opcionalmente comprenden deuterio en una o más posiciones donde están presentes átomos de hidrógeno, y en donde la composición de deuterio del átomo o átomos es distinta de la composición isotópica natural.

También como se usa en el presente documento, "alquilo", "cicloalquilo", "alquenilo", "cicloalquenilo", "alquinilo", "arilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "carboxilo", "alquilamino", "arilamino", "tioalquioxo", "heterociclilo", "heteroarilo", "alquilheterociclilo", "alquilheteroarilo", "acilo", "aralquilo", "alcarilo", "purina", "pirimidina", "carboxilo" y "aminoácido" los grupos opcionalmente comprenden carbono 13 en una cantidad diferente de la composición isotópica natural.

Como se usa en el presente documento, EC₅₀ se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo particular.

Como se usa en el presente documento, la IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

El término "huésped", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier organismo unicelular o multicelular en donde el virus puede replicarse, que incluye líneas celulares y animales, y preferiblemente, un ser humano. Alternativamente, el huésped puede portar una parte del genoma vírico de *Flaviviridae*, cuya replicación o función puede ser alterada por los compuestos de la presente invención. El término huésped incluye específicamente células infectadas, células transfectadas con todo o parte del genoma de *Flaviviridae* y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y humanos. En la mayoría de las aplicaciones animales de la presente invención, el huésped es un paciente humano. Sin embargo, las aplicaciones veterinarias, en ciertas indicaciones, son claramente anticipadas por la presente invención (tales como chimpancés).

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento. Los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a un animal, como un mamífero que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un caballo, un gato, un perro, una rata y un ratón) y un primate (por ejemplo, un mono como un mono cynomolgous, un chimpancé y un humano) y, por ejemplo, un ser humano. Preferiblemente, el sujeto es refractario o no responde a los tratamientos actuales para la infección de hepatitis C. El sujeto puede ser un animal de granja (por ejemplo, un caballo, una vaca, un cerdo, etc.) o una mascota (por ejemplo, un perro o un gato). Preferiblemente, el sujeto es un humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualesquiera agentes que pueden usarse en el tratamiento o prevención de un trastorno o uno o más de sus síntomas. Preferiblemente, el término "agente terapéutico" incluye un compuesto proporcionado en el presente documento. Preferiblemente, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil, o se ha usado o se usa actualmente para el tratamiento o la prevención de un trastorno o uno o más de sus síntomas.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo, entre otros, del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, preferiblemente, a la mejora de una enfermedad o trastorno que existe en un sujeto. Los términos "tratar" o "tratamiento" pueden incluir mejorar al menos un parámetro físico, que puede ser indiscernible por el sujeto. Adicionalmente o alternativamente, "tratar" o "tratamiento" puede incluir modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. Los términos "tratar" o "tratamiento" pueden incluir retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

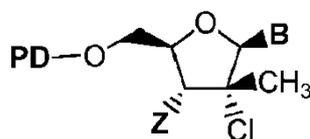
Como se usa en el presente documento, los términos "agente profiláctico" y "agentes profilácticos" como se usan se refieren a cualesquiera agentes que se pueden usar en la prevención de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. Preferiblemente, el término "agente profiláctico" incluye un compuesto proporcionado en el presente documento. El término "agente profiláctico" puede no referirse a un compuesto proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, un agente profiláctico es un agente que se sabe que es útil, o ha sido o está siendo usado actualmente para prevenir o impedir el inicio, desarrollo, progresión y/o gravedad de un trastorno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico) que es suficiente para dar como resultado la prevención o reducción del desarrollo, recurrencia o aparición de uno o más síntomas asociados con un trastorno, o para mejorar o mejorar el o los efectos profilácticos de otra terapia (por ejemplo, otro agente profiláctico).

Compuestos

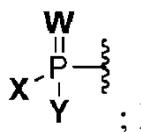
Se proporcionan en el presente documento compuestos análogos a 2'-cloro-nucleósidos útiles para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* tales como la infección por VHC. Los compuestos análogos de 2'-cloro-nucleósidos se pueden formar como se describe en el presente documento y se pueden usar para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* tales como infección por HCV.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula 2001:



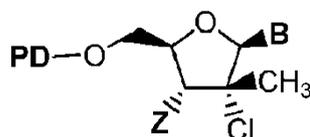
(2001);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: PD es hidrógeno, monofosfato, difosfato, trifosfato o



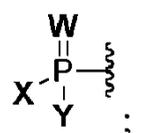
B es una nucleobase; W es S u O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido O, o un derivado del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, arilalcoxycarbonilalquilo, alquilcarbonilalcoxilo(arilalquilo), cicloalquilcarbonilalcoxilo, alcoxycarbonilaminoalquilcarbonilalquilo, hidroxilalquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalcoxilo o aminoalquilcarbonilalcoxycarbonilalquilo; y cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (1001):



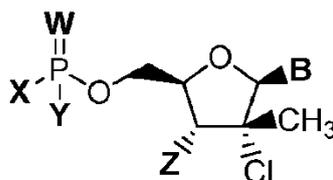
(1001);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: PD es hidrógeno, trifosfato o



B es una nucleobase; W es S o O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; cada R¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilcarboniltioalquilo, alcocarbonilalquilo, arilalcocarbonilalquilo, alquilcarbonilalcoxilo (arilalquilo), cicloalquilcarbonilalcoxilo, alcocarbonilaminoalquilcarboniltioalquilo, hidroxilalquilcarboniltioalquilo, aminoalquilcarbonilalcoxilcarboniltioalquilo; y cada R₂ es independientemente hidrógeno o alquilo.

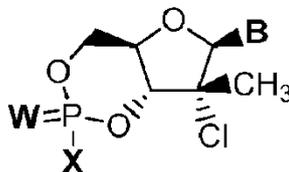
Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: B es una nucleobase; W es S o O; uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; Z es -OH; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo -O- divalente, y X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; cada R¹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo.

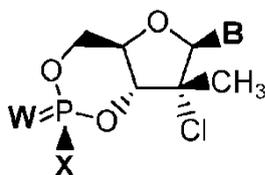
Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula II:



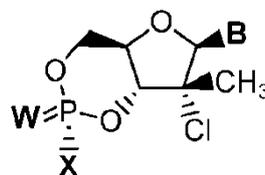
(II);

en donde X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001. Preferiblemente, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula II en donde X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un N- aminoalcohol unido o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001.

Se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con las Fórmulas IIa o IIb:



(IIa)

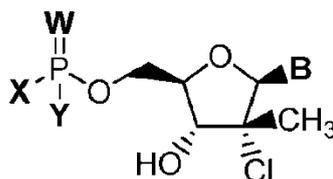


(IIb)

o sales, solvatos, formas estereoisoméricas, formas tautoméricas o formas polimórficas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001. Preferiblemente, se proporciona un compuesto según la Fórmula IIa o IIb en donde X es -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O,

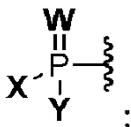
o un derivado del mismo; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001.

Se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula III:



5 o sales, solvatos, formas estereoisoméricas, formas tautómeras o formas polimórficas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001. Preferiblemente, se proporciona un compuesto de Fórmula III en donde uno de X e Y es -OR¹, -NR¹R², un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹. Preferiblemente, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula III en donde uno de X e Y es hidrógeno, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², un aminoalcohol unido a N o un aminoácido unido a N, un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo, y el otro de X e Y es -OR¹; y B, W, R¹ y R² son como se definen en el contexto de Fórmula I, Fórmula 1001 o Fórmula 2001.

15 Se puede proporcionar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde: PD es monofosfato, difosfato, trifosfato o



y W, X e Y son como se describen en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I.

20 Se puede proporcionar un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde W es O. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde W es S. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde W es O. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde W es S. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde W es O. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde W es S.

25 La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde X es un residuo de aminoácido unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde X es un residuo de aminoácido de serina o tirosina unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde X es un residuo de aminoácido de serina unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-III en donde X es un residuo de aminoácido de tirosina unido a O, o un éster del mismo.

30 La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde X es un residuo de aminoácido unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde X es un residuo de aminoácido de serina o tirosina unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde X es un residuo de aminoácido de serina unido a O, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001 o I-III en donde X es un residuo de aminoácido de tirosina unido a O, o un éster del mismo.

35 La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un aminoácido unido a O, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un aminoácido serina o tirosina unido a O, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un aminoácido serina unido a O, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un aminoácido tirosina unido a O, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un L-aminoácido N-ligado, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es un D-aminoácido N-ligado, o un derivado del mismo. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera

de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es una alanina unida a N, o un derivado de la misma. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es una D-alanina unida a N, o un derivado de la misma. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es una L-alanina unida a N, o un derivado de la misma. La divulgación describe un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I-III en donde X es una fenilalanina unida a N, o un derivado de la misma.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde: W es O; X es $-OR^1$ o $-NR^1R^2$; R^2 es hidrógeno; cada R^1 es independientemente $-(L)_pCR_3$, $-(L)_pAr$, $-LC(O)O(L)_pCR_3$, $-LSC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCy$, $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$, $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$, $-LC(O)LOAr$, $-LC(O)OLAr$, o $-LSC(O)LOH$; cada L es independientemente alquileo; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; cada Ar es independientemente arilo o heteroarilo; cada Cy es independientemente cicloalquilo; y cada p es independientemente 0 o 1. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pCR_3$. Alternativamente, cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pAr$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LC(O)O(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LOC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOH$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, I, II, IIa, IIb o III en donde: W es O; X es $-OR^1$ o $-NR^1R^2$; R^2 es hidrógeno; cada R^1 es independientemente $-(L)_pCR_3$, $-(L)_pAr$, $-LC(O)O(L)_pCR_3$, $-LSC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCy$, $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$, $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$, $-LC(O)LOAr$, $-LC(O)OLAr$, o $-LSC(O)LOH$; cada L es independientemente alquileo; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; cada Ar es independientemente arilo o heteroarilo; cada Cy es independientemente cicloalquilo; y cada p es independientemente 0 o 1. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pAr$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LC(O)O(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LOC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOH$.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, IIa, IIb o III en donde: W es O; X es $-OR^1$ o $-NR^1R^2$; R^2 es hidrógeno; cada R^1 es independientemente $-(L)_pCR_3$, $-(L)_pAr$, $-LC(O)O(L)_pCR_3$, $-LSC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCy$, $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$, $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$, o $-LSC(O)LOH$; cada L es independientemente alquileo; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; cada Ar es independientemente arilo o heteroarilo; cada Cy es independientemente cicloalquilo; y cada p es independientemente 0 o 1. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pAr$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LC(O)O(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LOC(O)(L)_pCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$. Cada R^1 puede ser independientemente $-LSC(O)LOH$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es O; Y es hidrógeno, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es O; Y es $-OR^1$, Z es $-OH$, y X es $-OR^1-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es O; Y es $-OR^1$, Z es $-OH$, y X es hidrógeno, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es O; Y es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$. Y puede ser un aminoalcohol unido a N, Z puede ser $-OH$ y X puede ser $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es O; Y es un residuo de aminoácido unido a O, o un éster del mismo, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$.

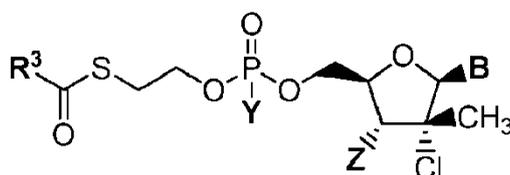
La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-OR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-NR^1R^2$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un residuo de aminoácido unido a O. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un aminoalcohol unido a N. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es O; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde: W es S; X es $-OR^1$ o $-NR^1R^2$; R^2 es hidrógeno; cada R^1 es independientemente $-(L)_pCR_3$, $-(L)_pAr$, $-LC(O)O(L)_pCR_3$, $-LSC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCR_3$, $-LOC(O)(L)_pCy$, $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$, $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$, o $-LSC(O)LOH$; cada L es independientemente alquileno; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; cada Ar es independientemente arilo o heteroarilo; cada Cy es independientemente cicloalquilo; y cada p es independientemente 0 o 1. Cada R^1 puede ser independientemente $-(L)_pCR_3$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-(L)_pAr$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LC(O)O(L)_pCR_3$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LSC(O)(L)_pCR_3$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LOC(O)(L)_pCR_3$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb o III en donde cada R^1 es independientemente $-LSC(O)LOH$.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es hidrógeno, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es $-OR^1$, Z es $-OH$, y X es independientemente $-OR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es $-OR^1$, Z es $-OH$, y X es independientemente hidrógeno, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es $-NR^1R^2$, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, Z es $-OH$ y X es $-OR^1$. Y puede ser un aminoalcohol unido a N, Z puede ser $-OH$ y X puede ser $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I o III en donde: W es S; Y es un residuo de aminoácido unido a O, o un éster del mismo, Z es $-OH$, y X es $-OR^1$.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y representan un solo $-O-$ divalente, y X es independientemente $-OR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-OR^1$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-NR^1R^2$. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un residuo de aminoácido unido a O. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un aminoalcohol unido a N. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001 o I en donde: W es S; Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un único divalente $-O-$, y X es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo.

Se proporciona un compuesto de Fórmula IV:

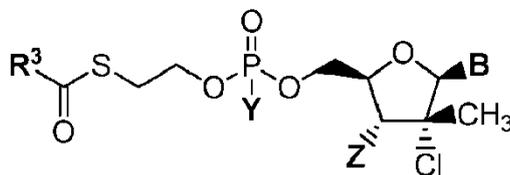


(IV);

en donde: R^3 es alquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, hidroxilalquilo o aminoalquilcarbonilalcoxilo; e Y, Z y B son como se definen en el contexto de las Fórmulas 1001, 2001 o I. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en donde: cada R^3 es independientemente $-(L)_pCR_3$, $-LNHC(O)OCR_3$, $-LOC(O)LNH_2$, o $-LOH$, en donde: cada L es independientemente alquileno; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; y cada p es independientemente 0 o 1. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: cada R^3 es independientemente $-(L)_pCR_3$. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en donde: cada R^3 es independientemente $-LNHC(O)OCR_3$. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en donde: cada R^3 es independientemente $-LOC(O)LNH_2$. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en donde: cada R^3 es

independientemente -LOH. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en donde: cada L es independientemente alquileo C₁-C₁₀; y cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₃-C₁₀ o heteroarilo C₃-C₁₀.

Se proporciona un compuesto de Fórmula IV:



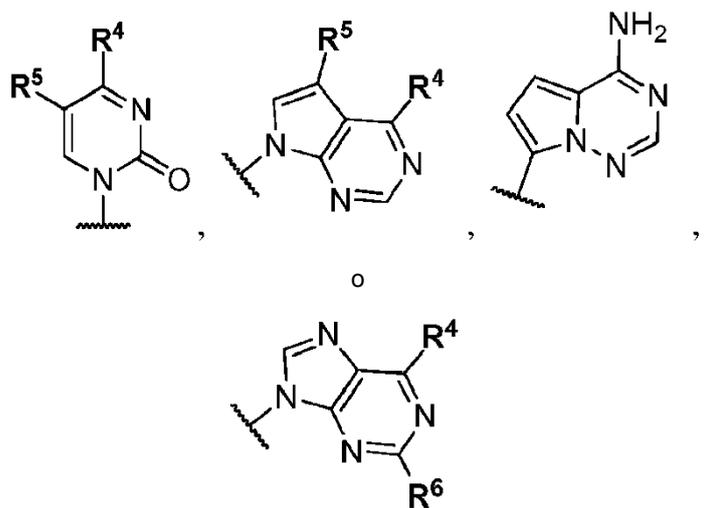
(IV);

5 en donde: R³ es alquilo; e Y, Z y B son como se definen en el contexto de Fórmula (I). Cada R³ puede ser independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂, o -LOH, en donde: cada L es independientemente alquileo; cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; y cada p es independientemente 0 o 1. Cada R³ puede ser independientemente -(L)_pCR₃. Cada R³ puede ser independientemente -LNHC(O)OCR₃. Cada R³ puede ser independientemente -LOC(O)LNH₂. Cada R³ puede ser independientemente -LOH.

10 La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: Y es hidrógeno, Z es -OH, y cada R³ es independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂ o -LOH. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: Y es -OR¹, Z es -OH, y cada R³ es independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂ o -LOH. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: Y es -NR¹R², Z es -OH, y cada R³ es independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂ o -LOH. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: Y es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, Z es -OH, y cada R³ es independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂, o -LOH. La divulgación describe un compuesto de Fórmula IV en la que: Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y representan un solo -O- divalente y cada R³ es independientemente -(L)_pCR₃, -LNHC(O)OCR₃, -LOC(O)LNH₂ o -LOH.

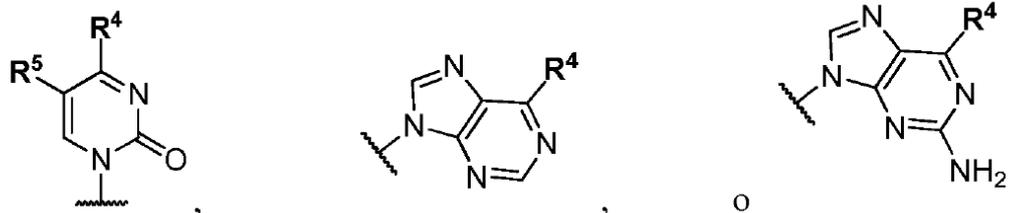
20 La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV, en donde: cada L es independientemente alquileo C₁-C₁₀; y cada R es independientemente alquilo C₁-C₁₀, arilo C₃-C₁₀ o heteroarilo C₃-C₁₀.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es

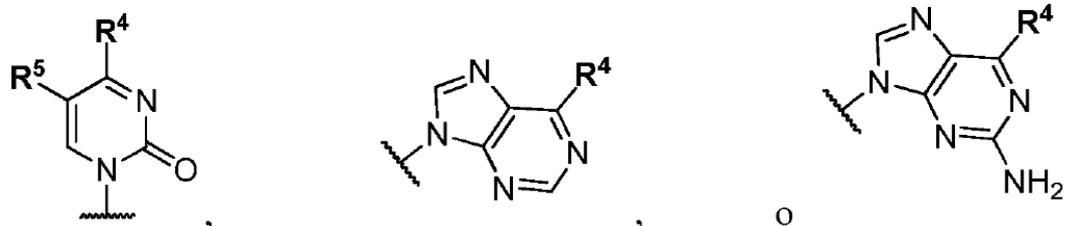


25 o un tautómero de los mismos; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilamina, alquilamino, halógeno, sulfanilo, amino o alcoxi; R⁵ es hidrógeno, halógeno o metilo; y R⁶ es hidrógeno, amino o halógeno.

La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:

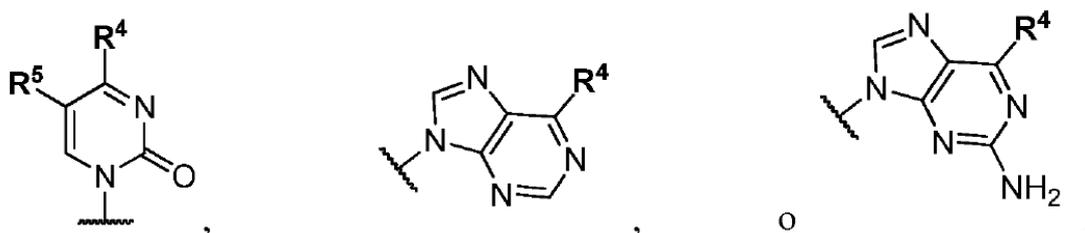


o un tautómero de los mismos; en donde R^4 es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilamina, halógeno, sulfanilo, amino o alcoxi; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:



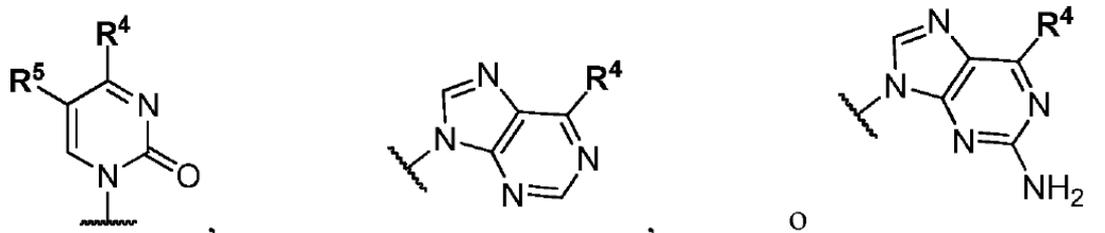
5

o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:



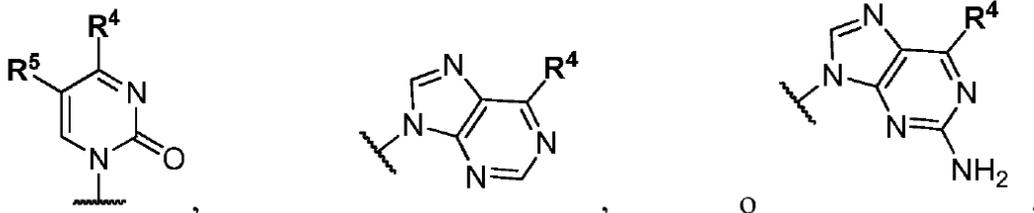
10

o un tautómero de los mismos; en donde R^4 es alquilamino que tiene de siete a treinta átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:

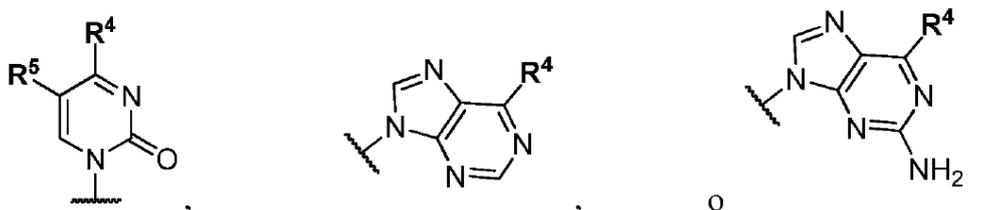


15

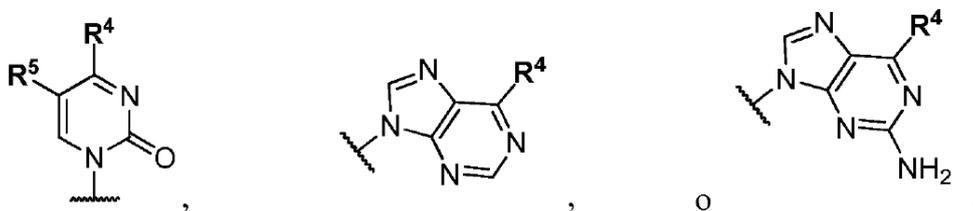
o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino que tiene de quince a treinta átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:



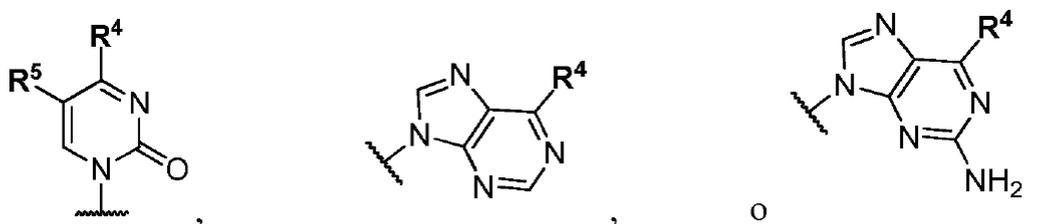
o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino que tiene de veinte a treinta átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:



5 o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino que tiene de siete a quince átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:

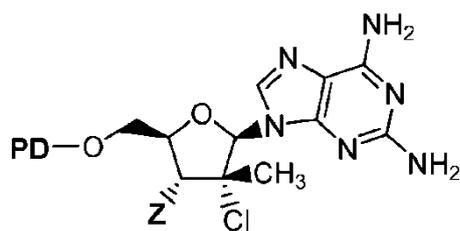


10 o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino que tiene de siete a veinte átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo. La divulgación describe un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I, II, IIa, IIb, III o IV en donde: B es:



15 o un tautómero de los mismos; donde R^4 es alquilamino que tiene de diez a veinte átomos de carbono; y R^5 es hidrógeno, halógeno o metilo.

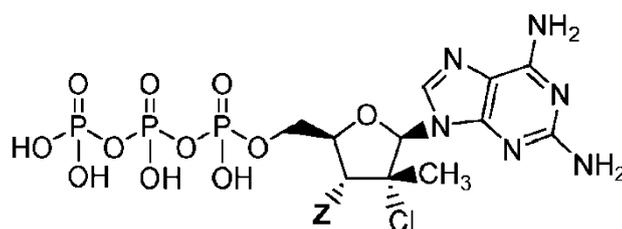
Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con la Fórmula (2002):



(2002);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: PD y Z son como se describen en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o la Fórmula I.

Se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con la Fórmula (2003):

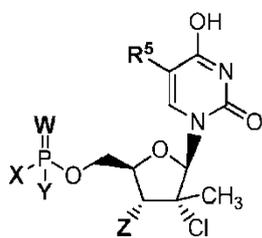


(2003);

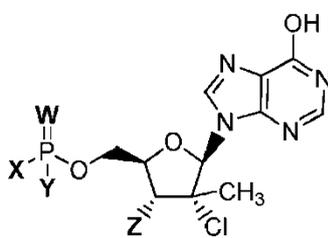
5

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: Z es como se describe en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I.

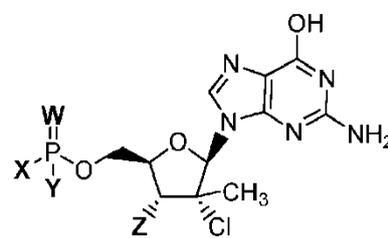
Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (V)-(XVI):



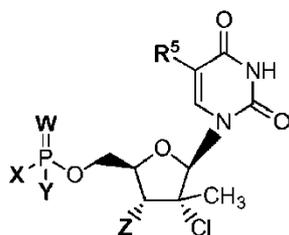
(V)



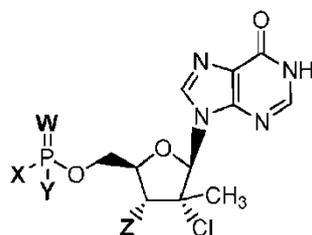
(VI)



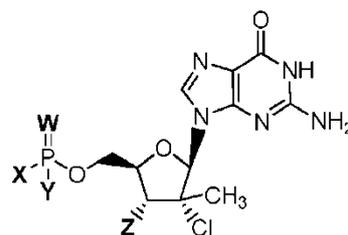
(VII)



(VIII)

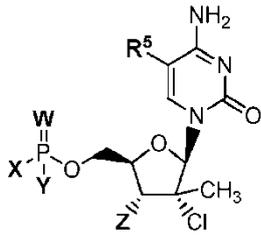


(IX)

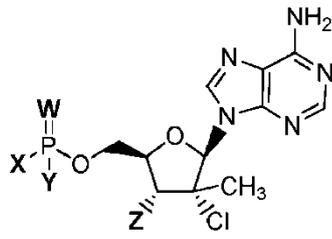


(X)

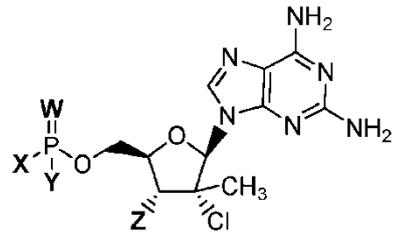
10



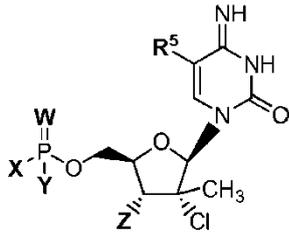
(XI)



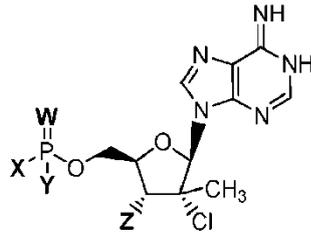
(XII)



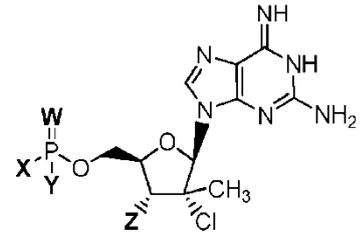
(XIII)



(XIV)



(XV)

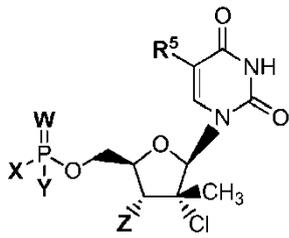


(XVI);

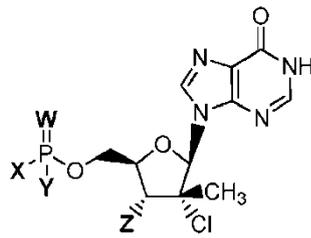
o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: W, X, Y y Z son como se definen en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I; y R⁵ es hidrógeno, halógeno o metilo.

5

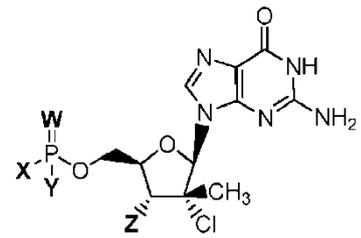
Se proporciona en el presente documento un compuesto de cualquiera de las Fórmulas VIII-XIII, XXV o XXVI:



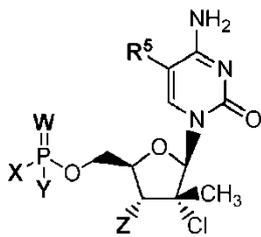
(VIII)



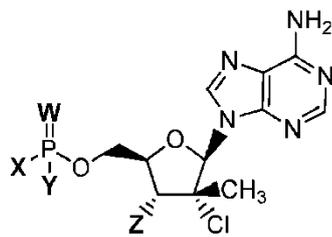
(IX)



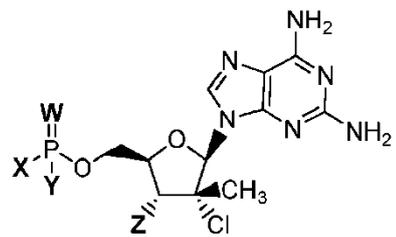
(X)



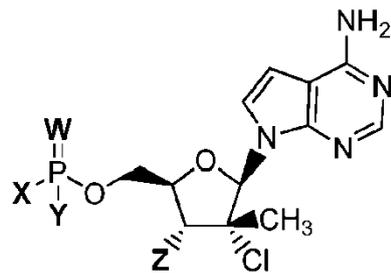
(XI)



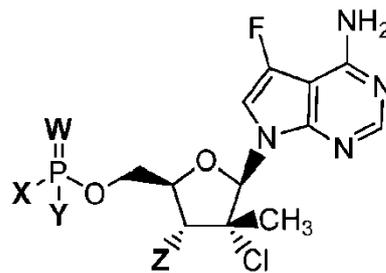
(XII)



(XIII)



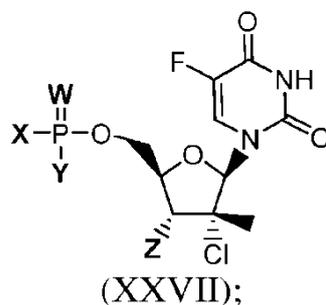
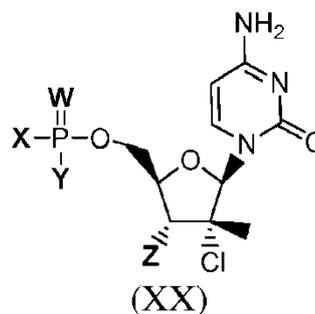
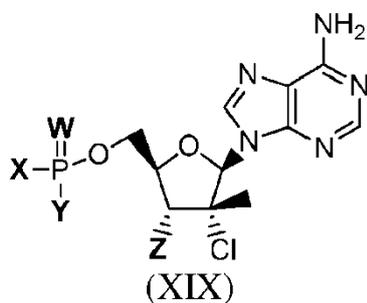
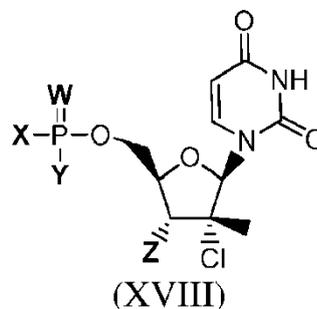
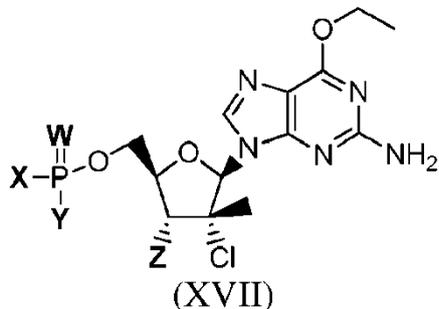
(XXV)



(XXVI);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: W, X, Y y Z son como se definen en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I; y R⁵ es hidrógeno, halógeno o metilo.

Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas XVII-XX o XXVII:

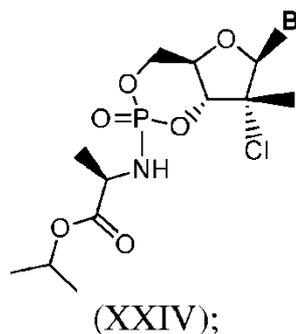
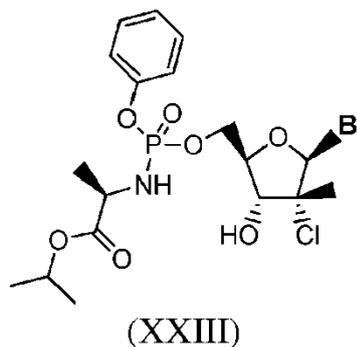
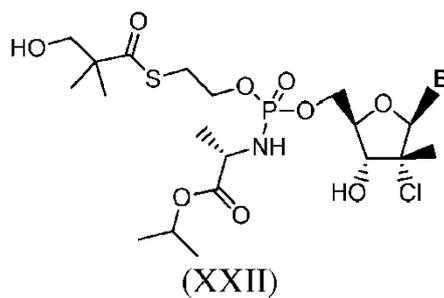
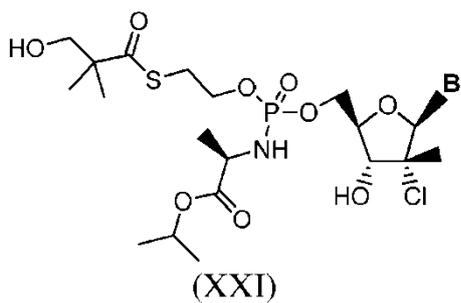


10 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, Y y Z son como se definen en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I. Se proporciona un compuesto de Fórmula XVII. Se proporciona un compuesto de Fórmula XVIII. Se proporciona un compuesto de Fórmula XIX. Se proporciona un compuesto de Fórmula XX. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXV. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXVI.

15 Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I-III, V-XX, XXV o XXVI, en donde X es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I-III, V-XX, XXV o XXVI, en donde X es un residuo de L-aminoácido unido a N, o un éster del mismo. Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I-III, V-XX, XXV o XXVI, en donde X es un residuo de D-aminoácido unido a N, o un éster del mismo. Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I-III, V-XX, XXV o XXVI, en donde X es un residuo de aminoácido de alanina unido a N, o un éster del mismo. Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1001, 2001, I-III, V-XX, XXV o XXVI, en donde X es un residuo de aminoácido de fenilalanina unido a N, o un éster del mismo.

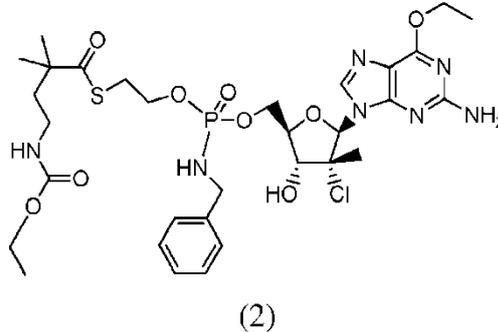
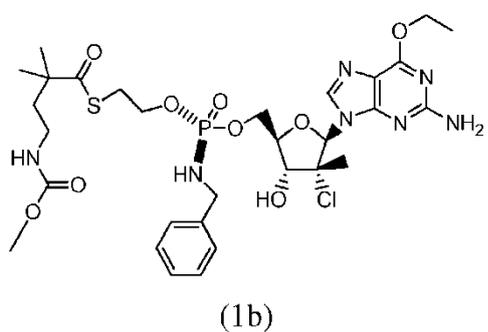
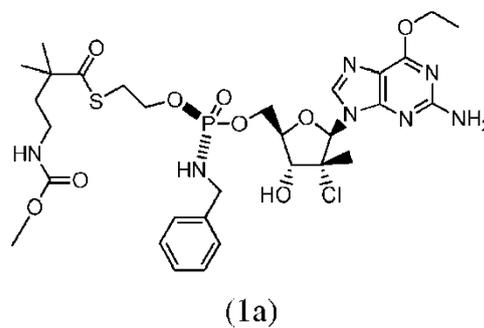
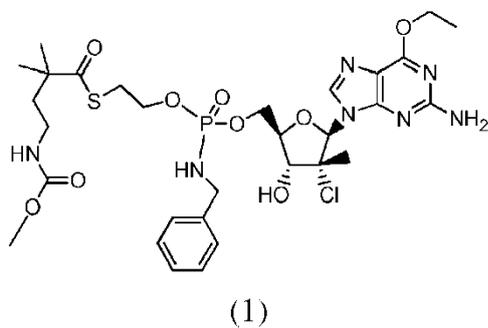
20

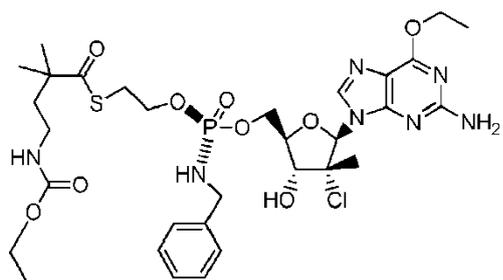
Se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas XXI-XXIV:



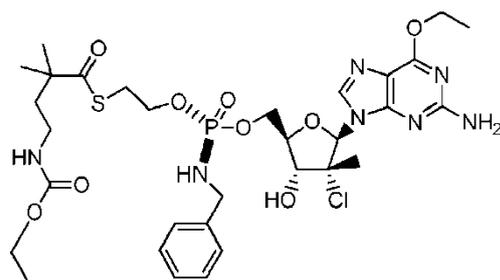
5 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que B es como se define en el contexto de la Fórmula 1001, 2001 o I. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXI. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXII. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXIII. Se proporciona un compuesto de Fórmula XXIV.

Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 1-35bii:

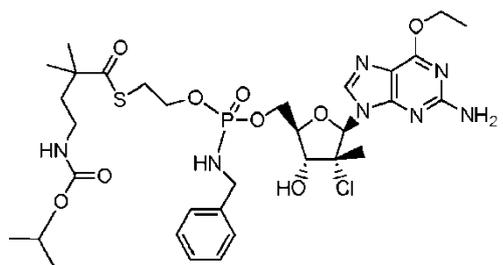




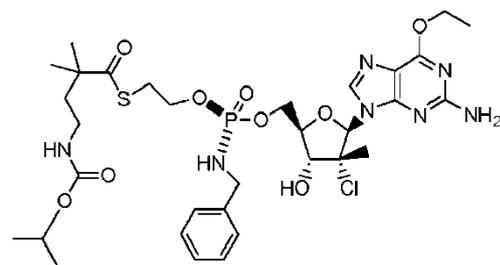
(2a)



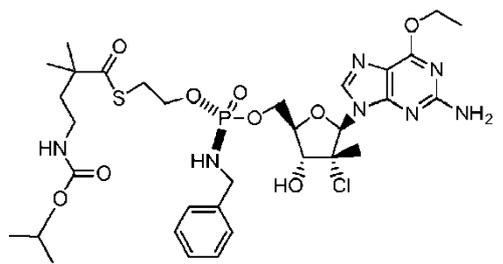
(2b)



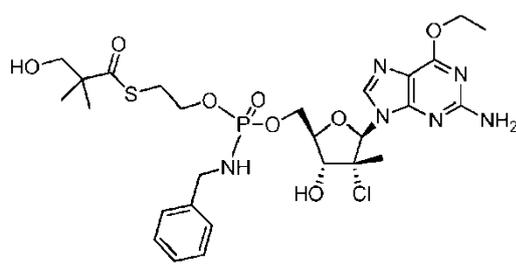
(3)



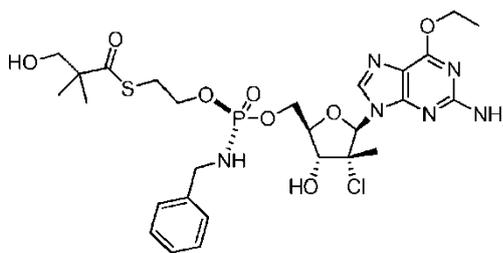
(3a)



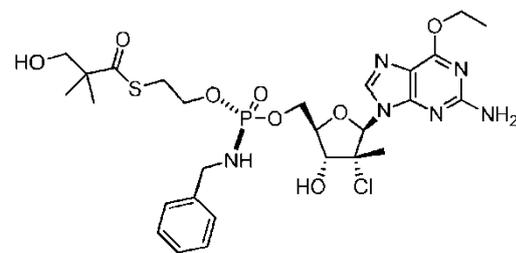
(3b)



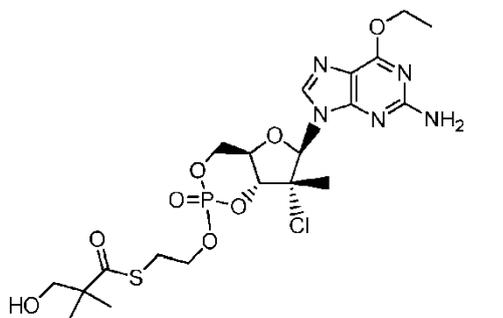
(4)



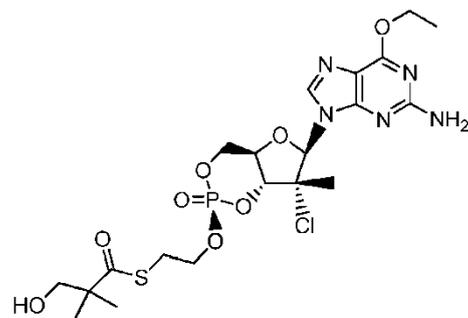
(4a)



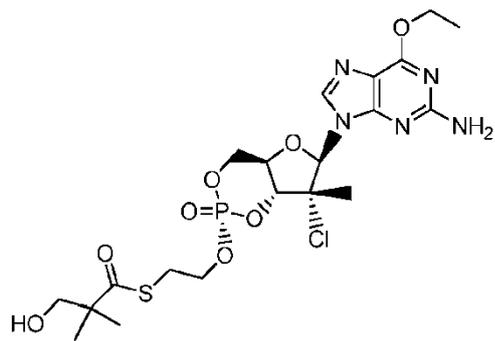
(4b)



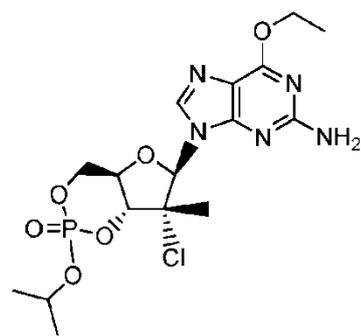
(5)



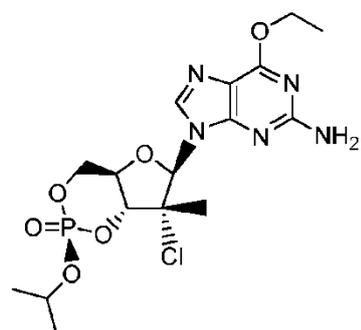
(5a)



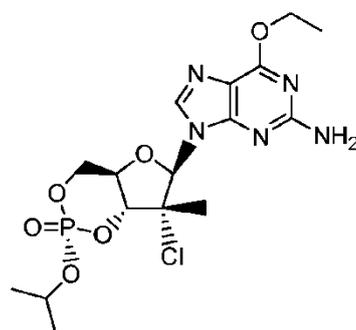
(5b)



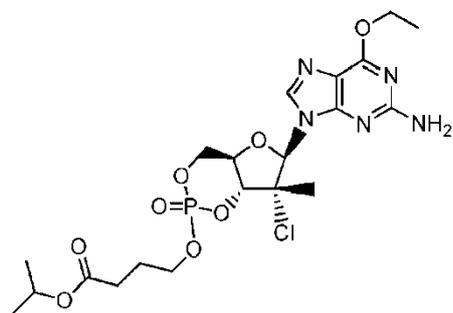
(6)



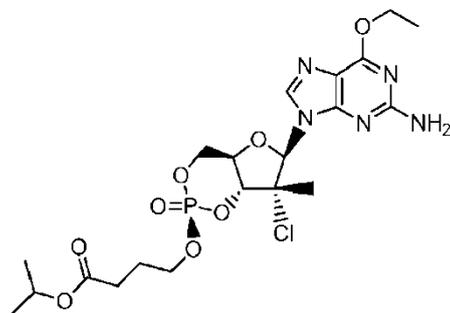
(6a)



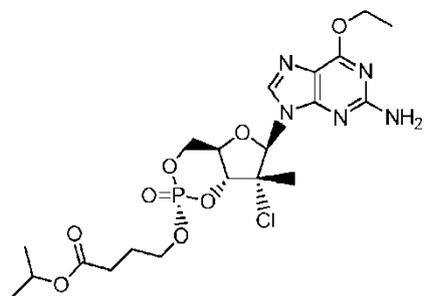
(6b)



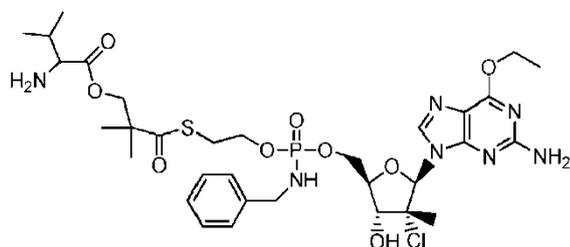
(7)



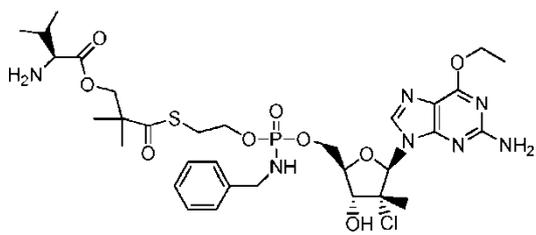
(7a)



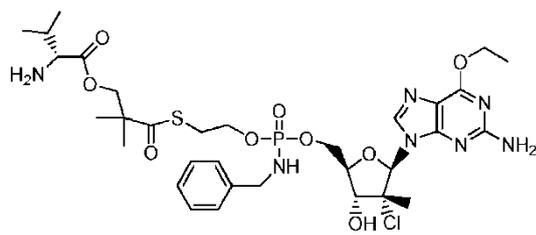
(7b)



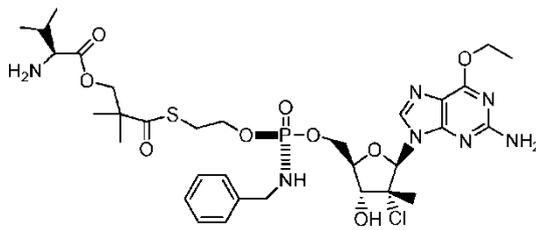
(8)



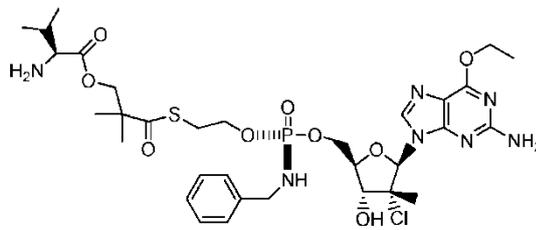
(8i)



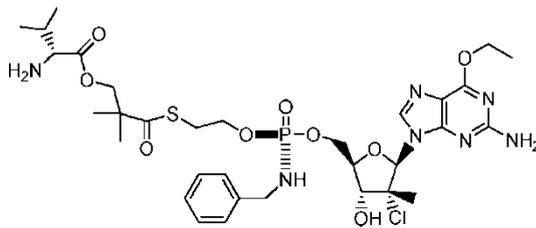
(8ii)



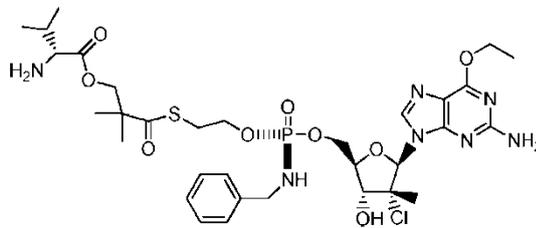
(8ia)



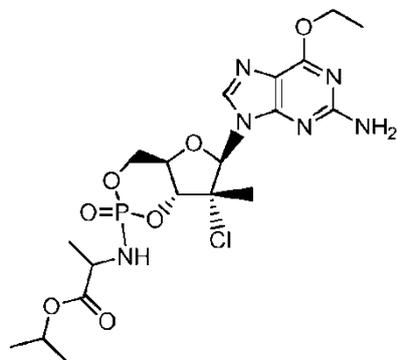
(8ib)



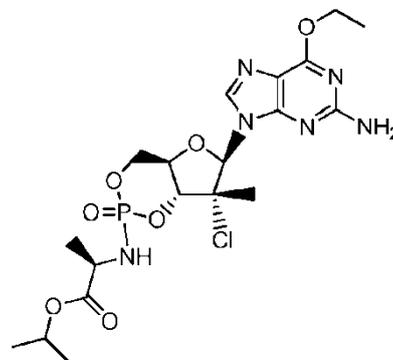
(8iia)



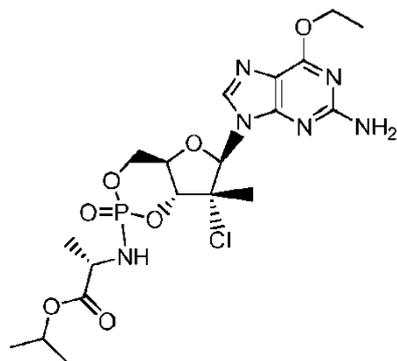
(8iib)



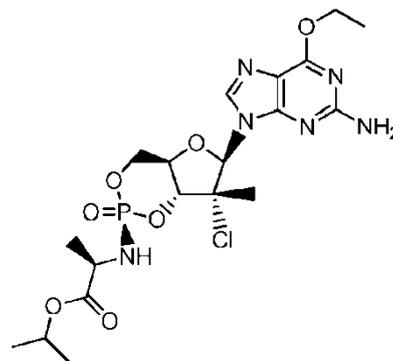
(9)



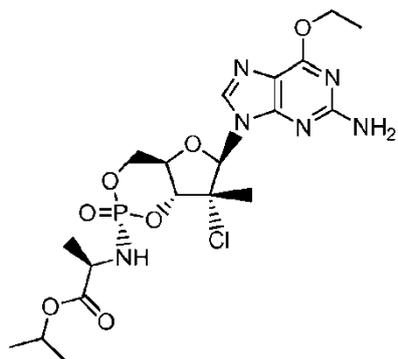
(9i)



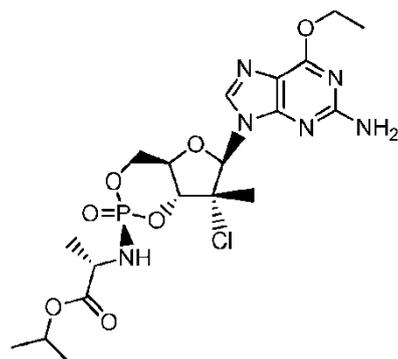
(9ii)



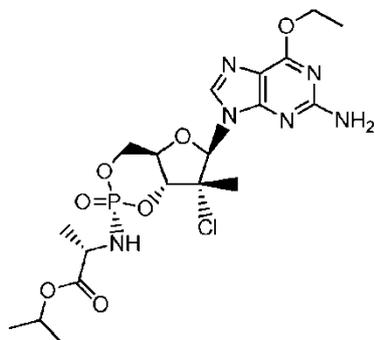
(9ia)



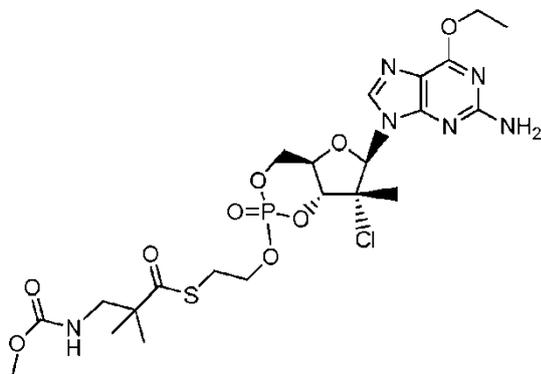
(9ib)



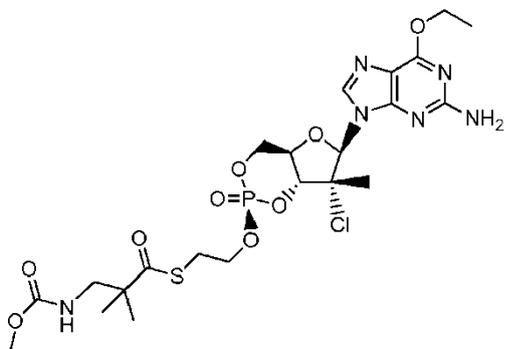
(9iia)



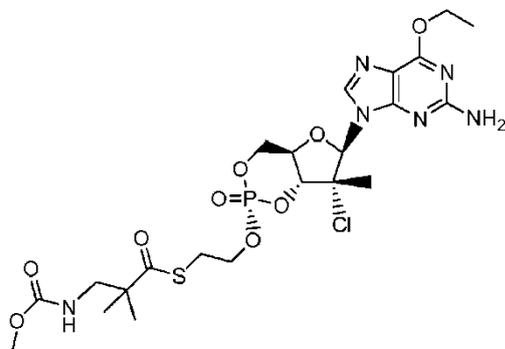
(9iib)



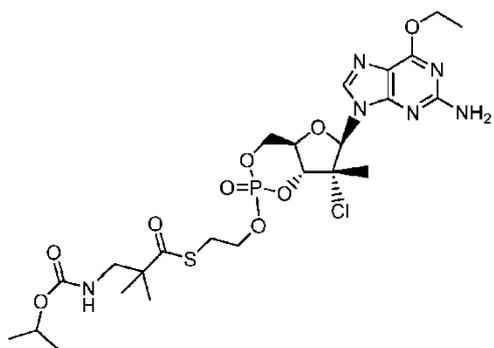
(11)



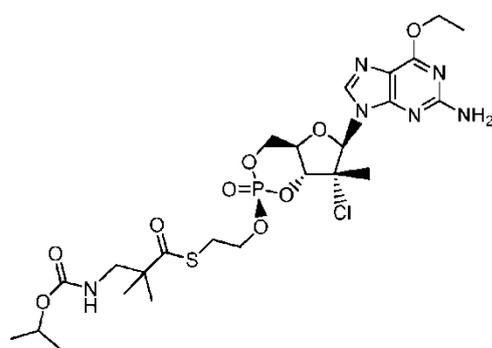
(11a)



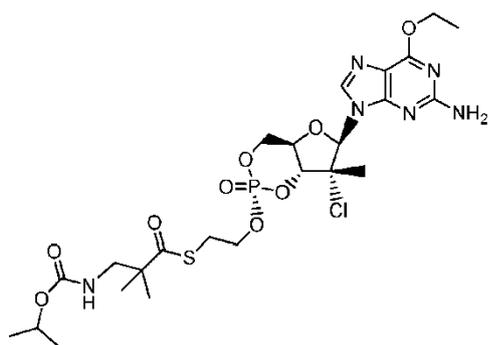
(11b)



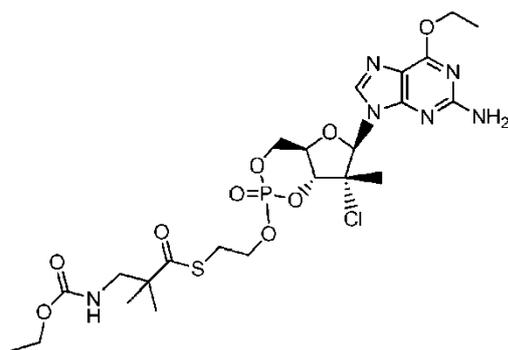
(12)



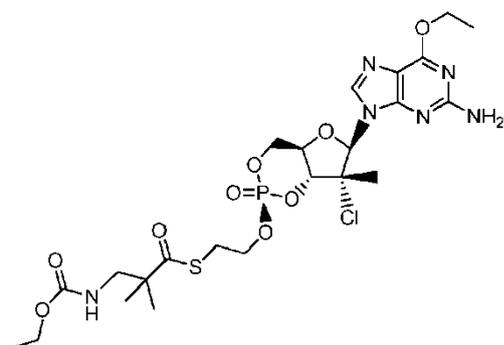
(12a)



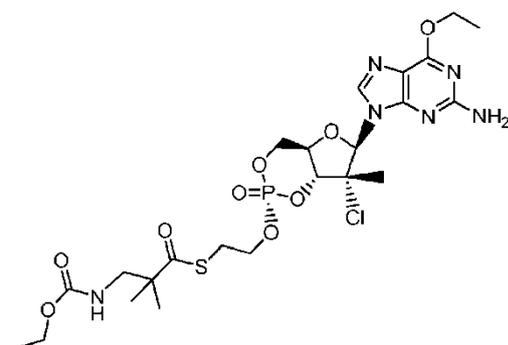
(12b)



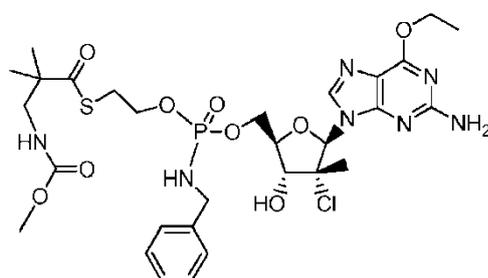
(13)



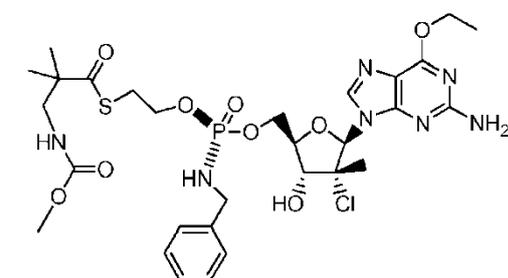
(13a)



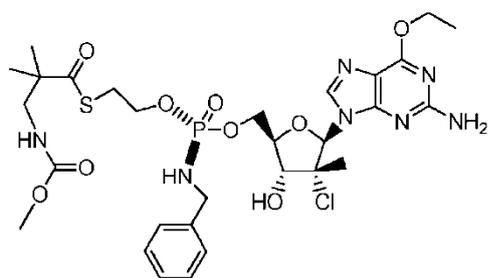
(13b)



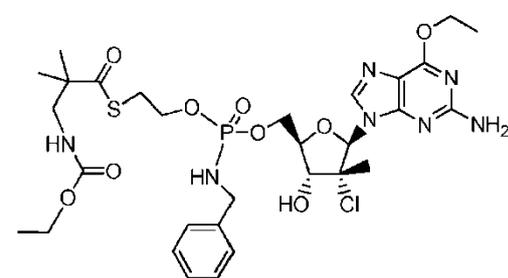
(14)



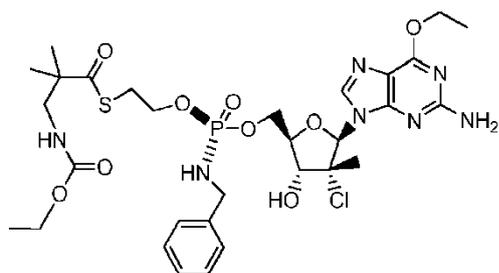
(14a)



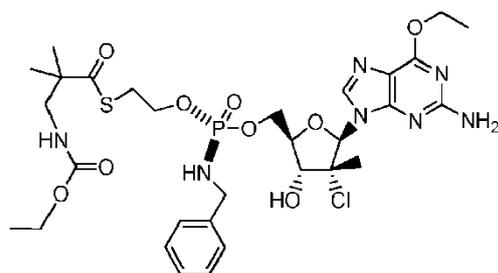
(14b)



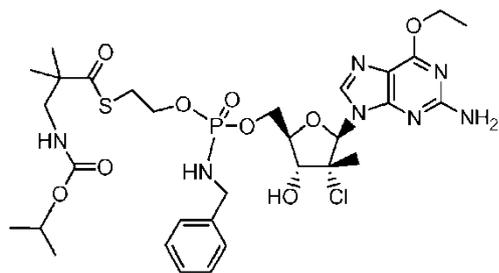
(15)



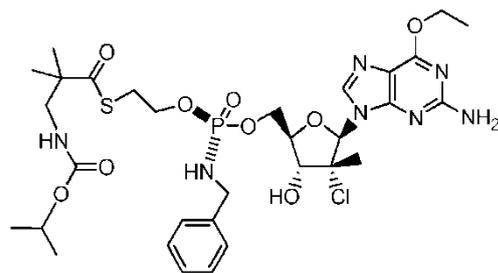
(15a)



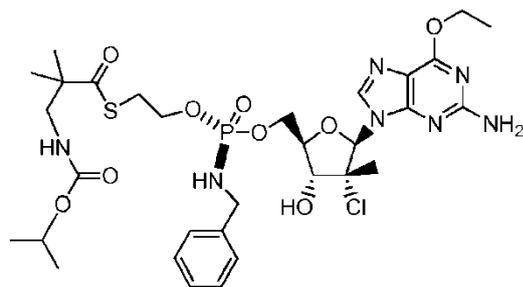
(15b)



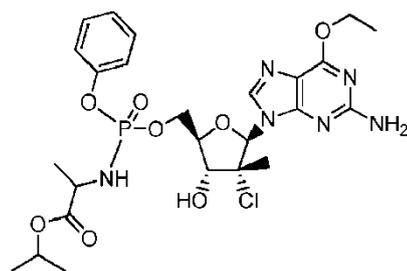
(16)



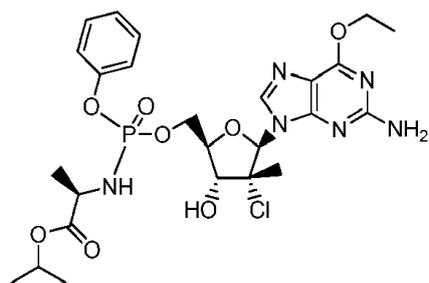
(16a)



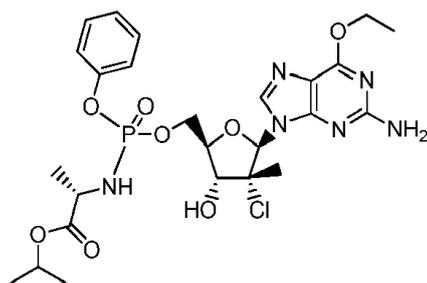
(16b)



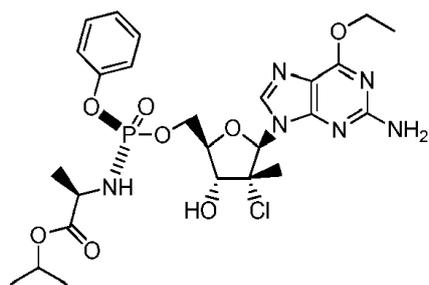
(17)



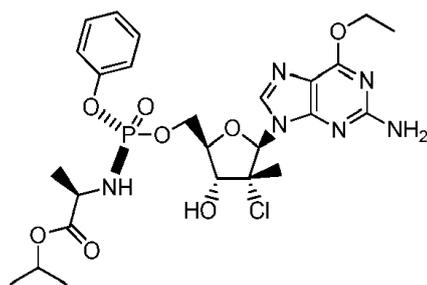
(17i)



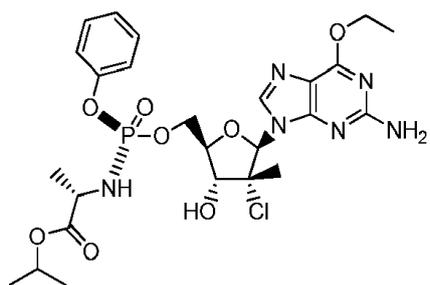
(17ii)



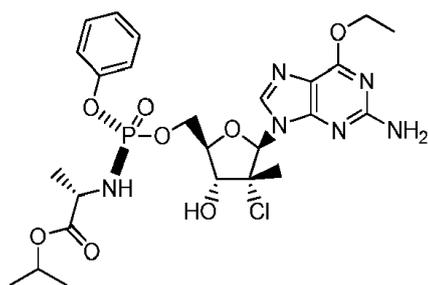
(17ia)



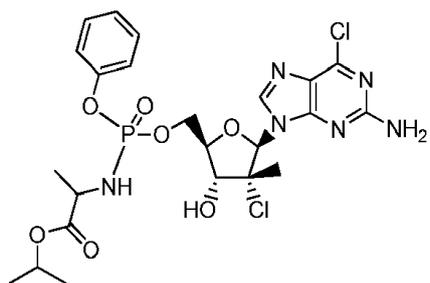
(17ib)



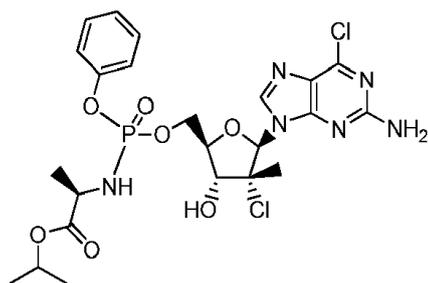
(17ia)



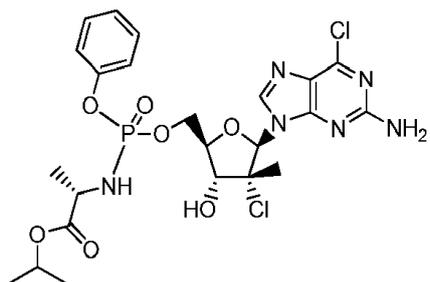
(17ib)



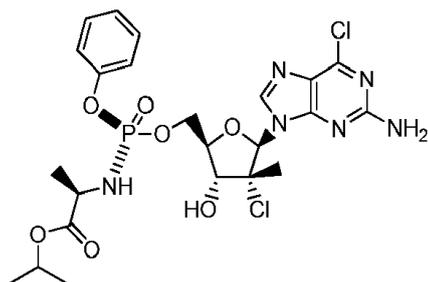
(19)



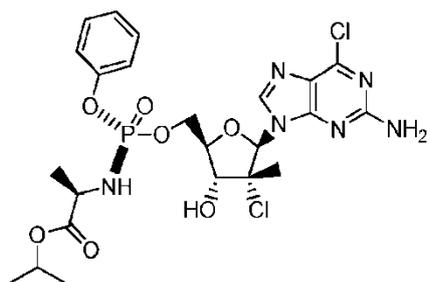
(19i)



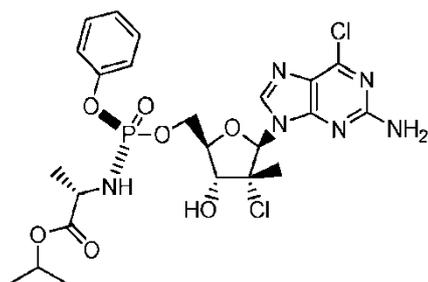
(19ii)



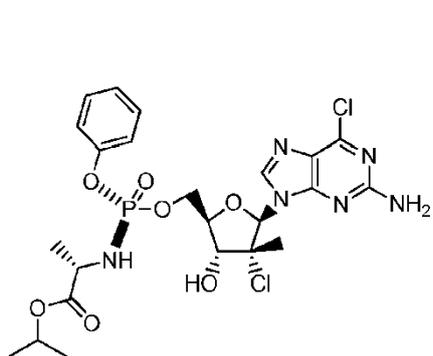
(19ia)



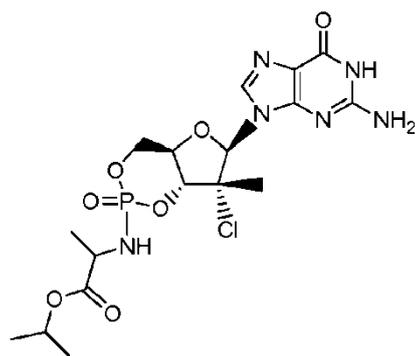
(19ib)



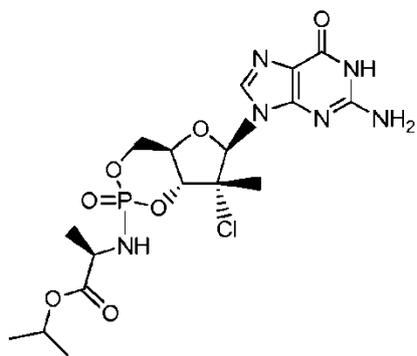
(19iia)



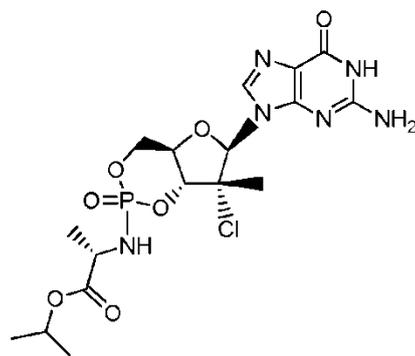
(19iib)



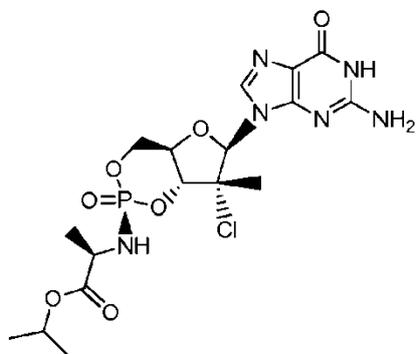
(20)



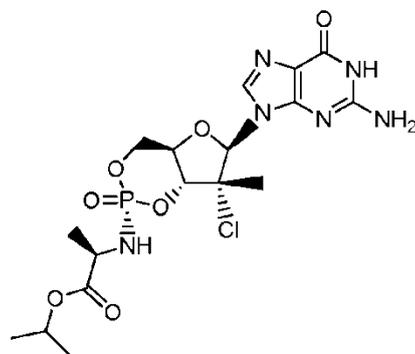
(20i)



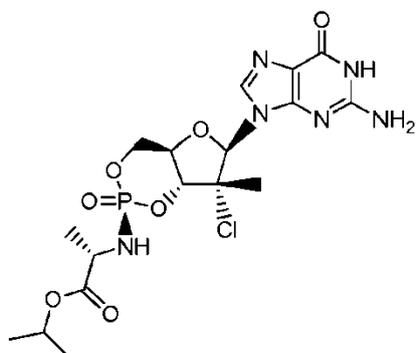
(20ii)



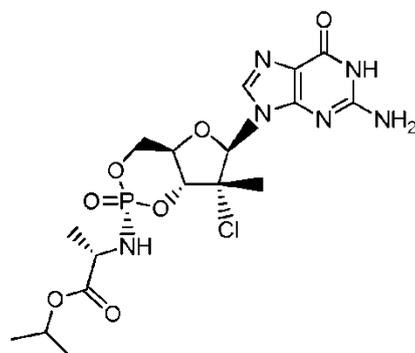
(20ai)



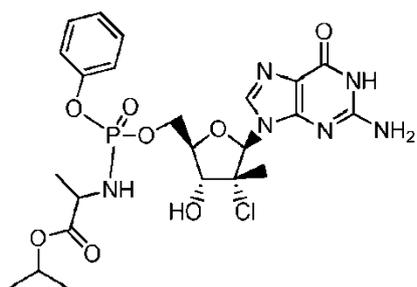
(20bi)



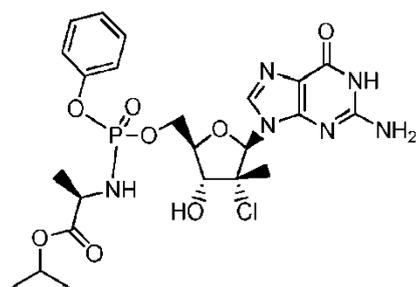
(20aii)



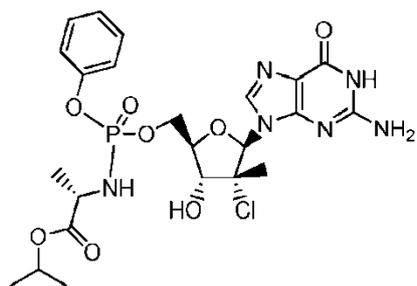
(20bii)



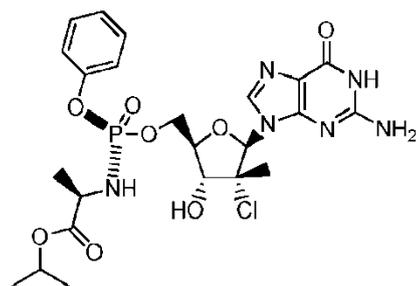
(21)



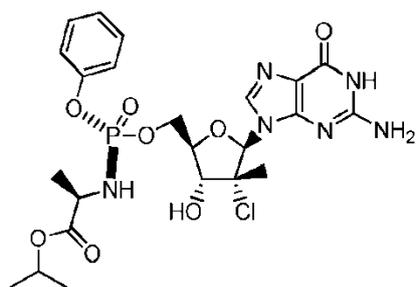
(21i)



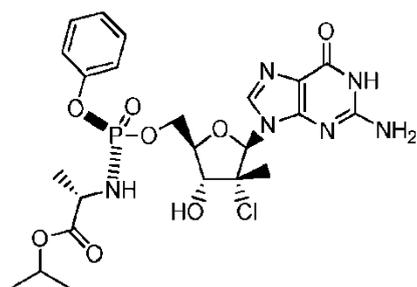
(21ii)



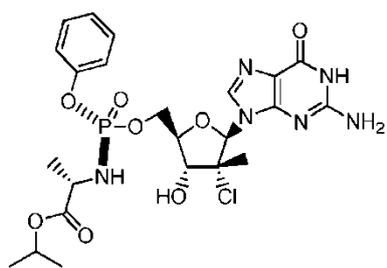
(21ai)



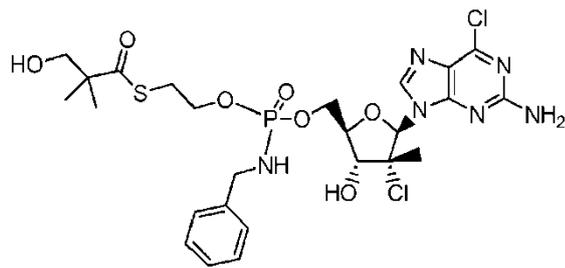
(21bi)



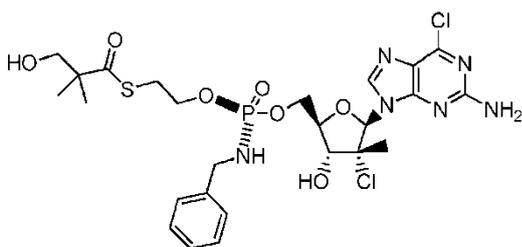
(21aii)



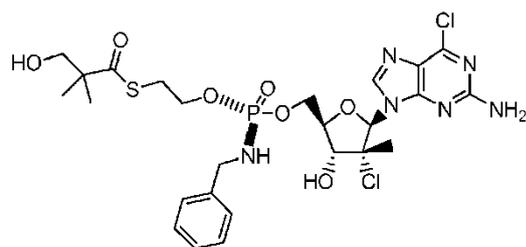
(21bii)



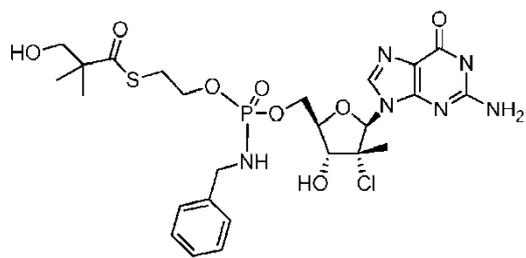
(22)



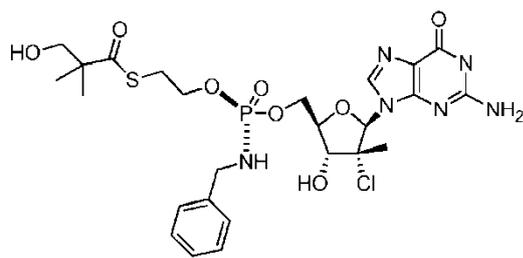
(22a)



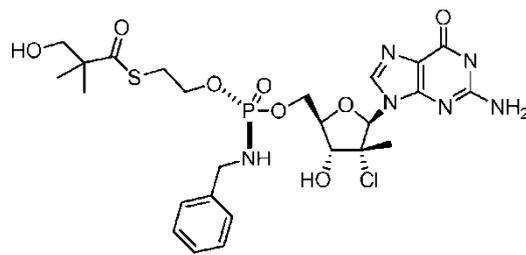
(22b)



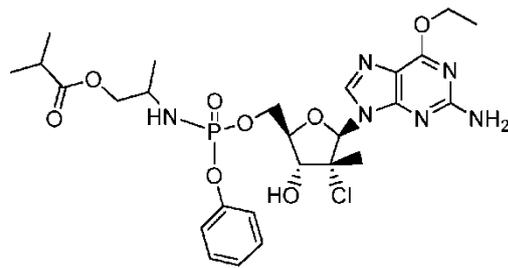
(23)



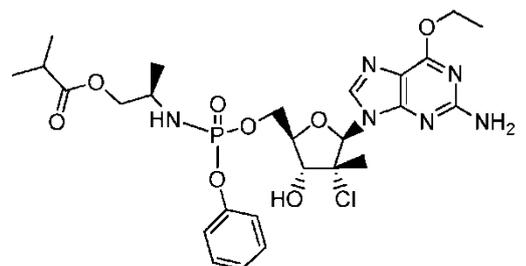
(23a)



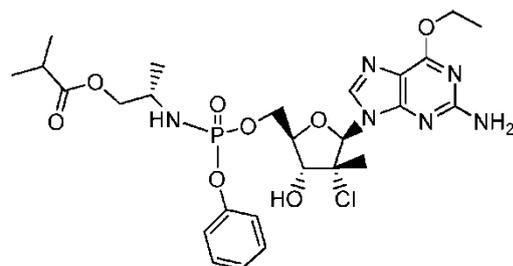
(23b)



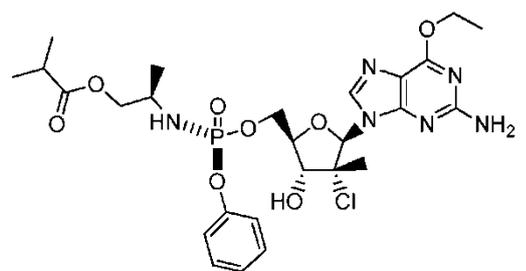
(24)



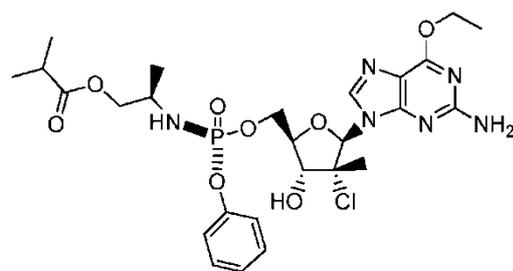
(24i)



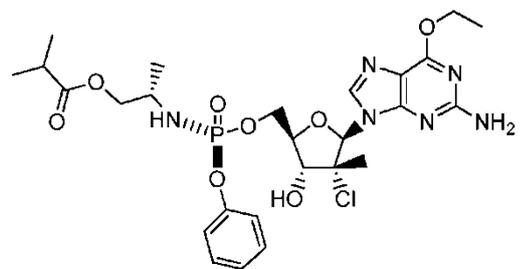
(24ii)



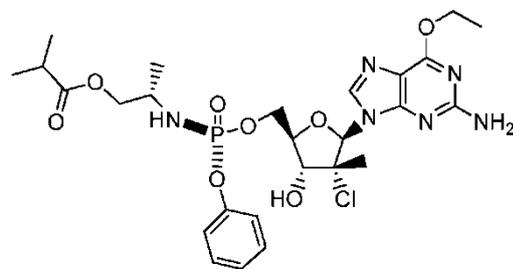
(24ai)



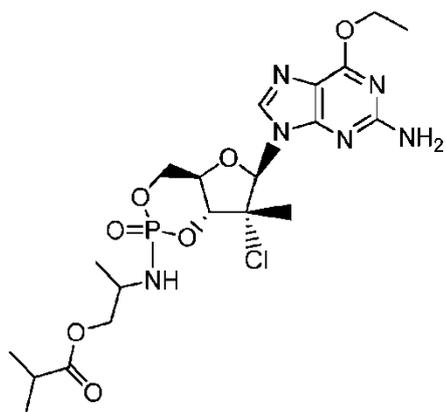
(24bi)



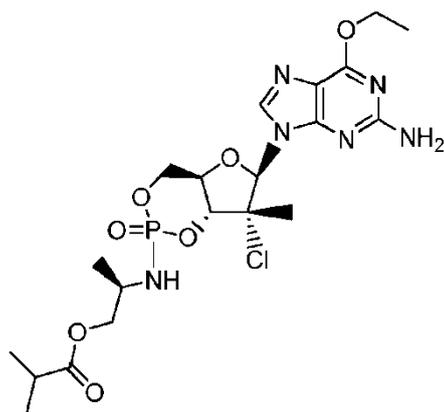
(24aii)



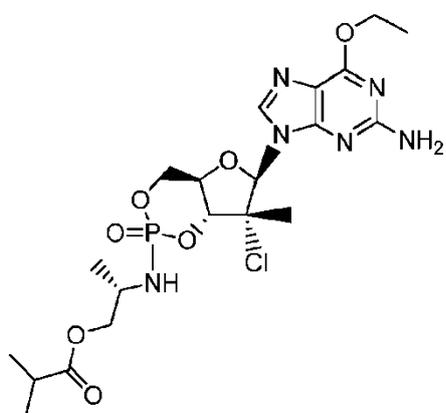
(24bii)



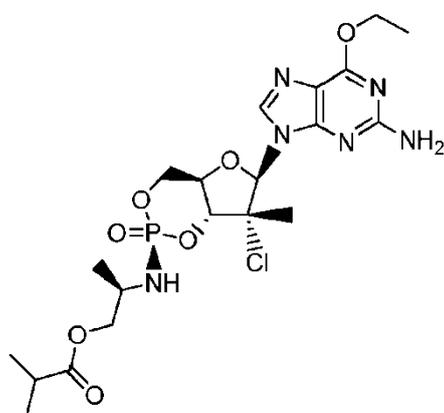
(25)



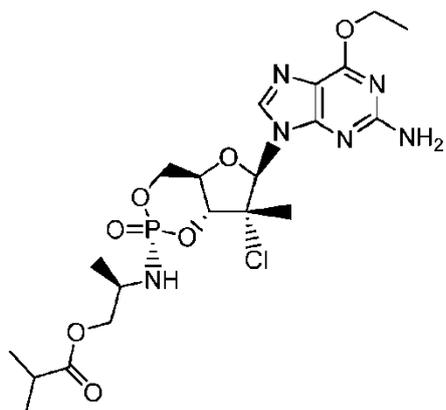
(25i)



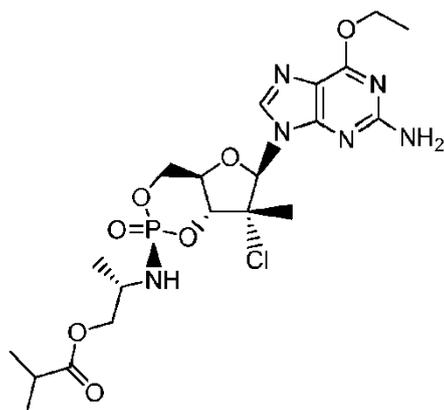
(25ii)



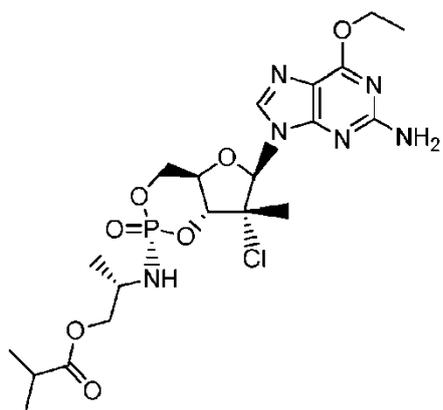
(25ai)



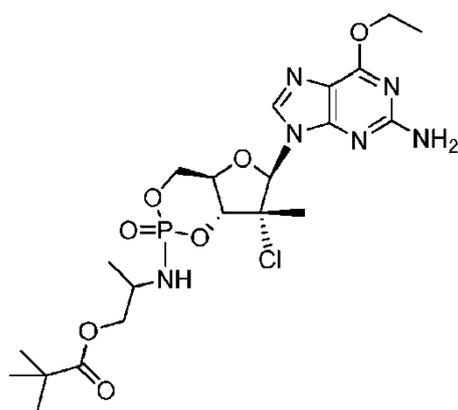
(25bi)



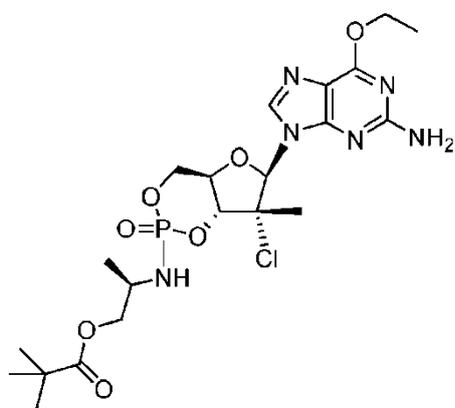
(25aii)



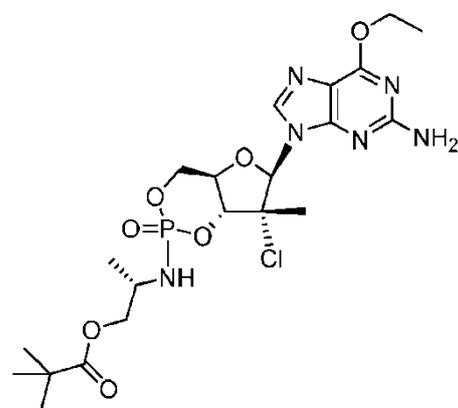
(25bii)



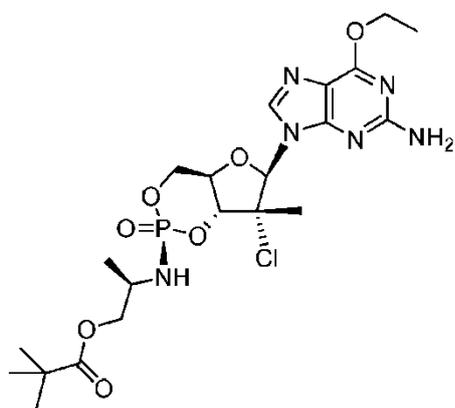
(26)



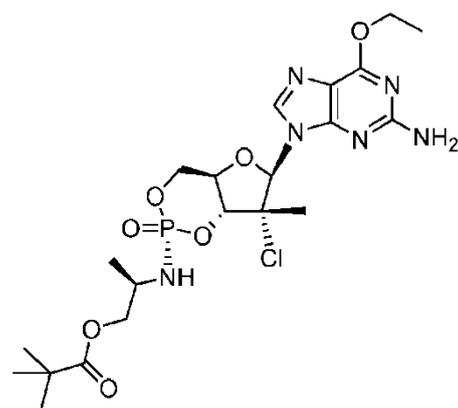
(26i)



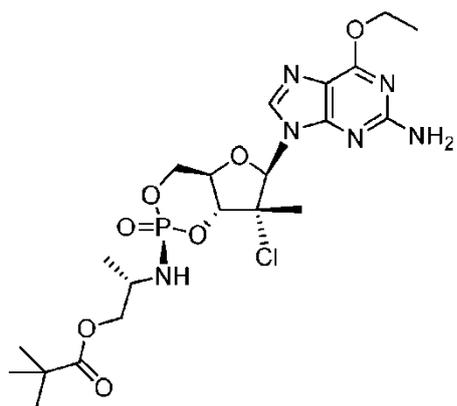
(26ii)



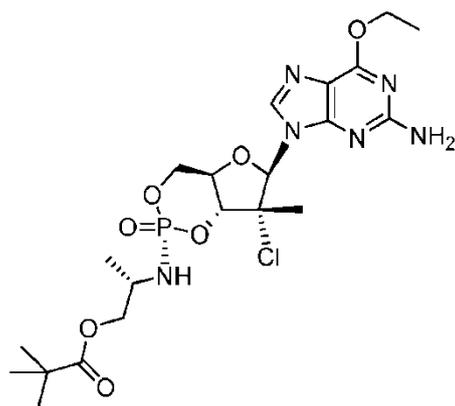
(26ai)



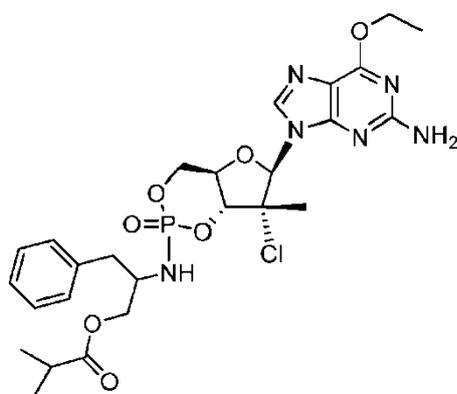
(26bi)



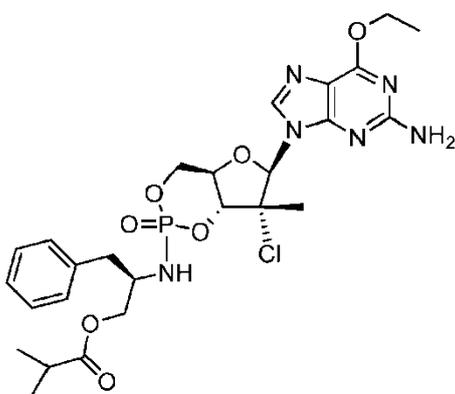
(26aii)



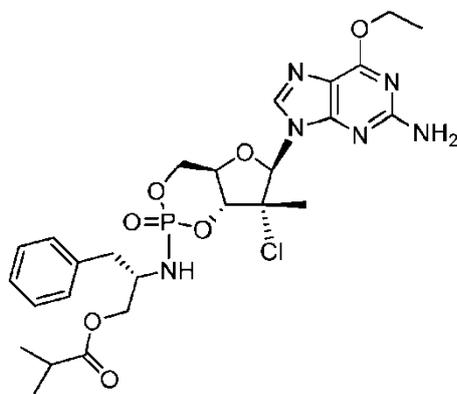
(26bii)



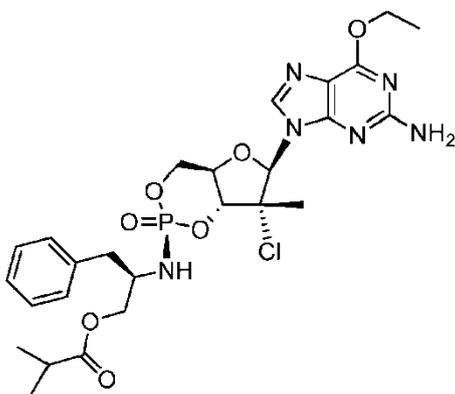
(28)



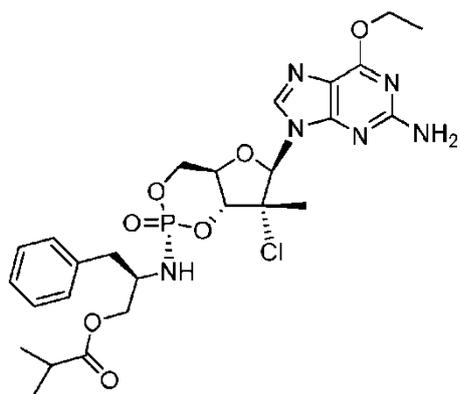
(28i)



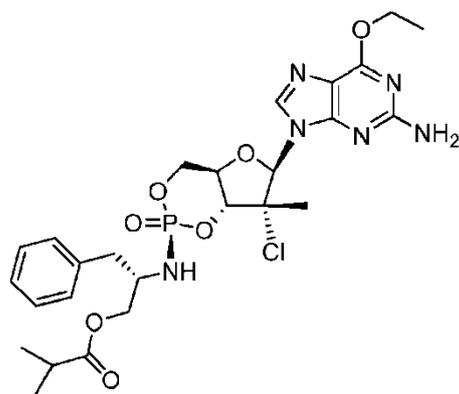
(28ii)



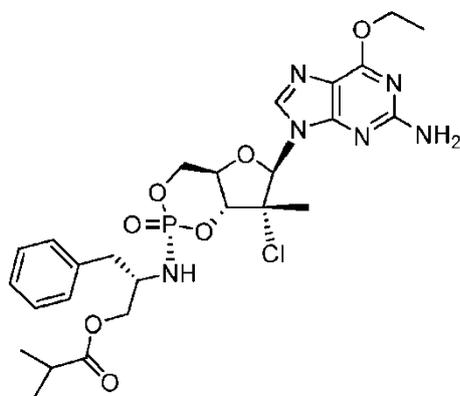
(28ai)



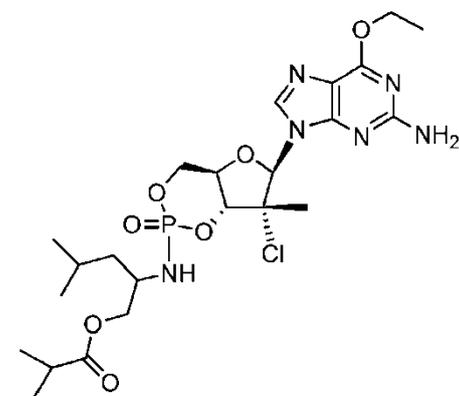
(28bi)



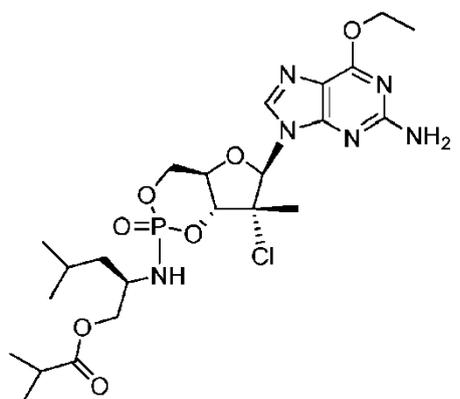
(28aii)



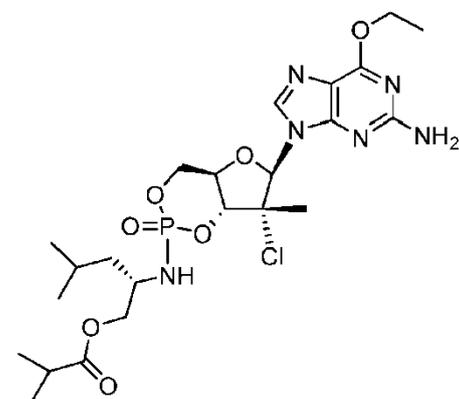
(28bii)



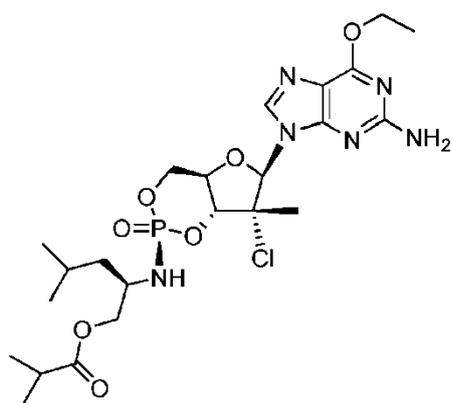
(29)



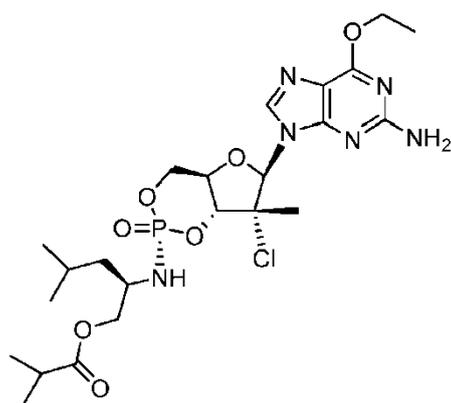
(29i)



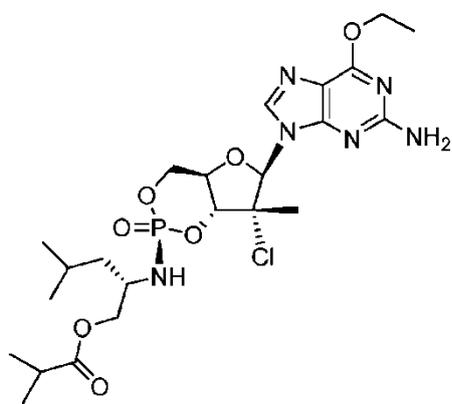
(29ii)



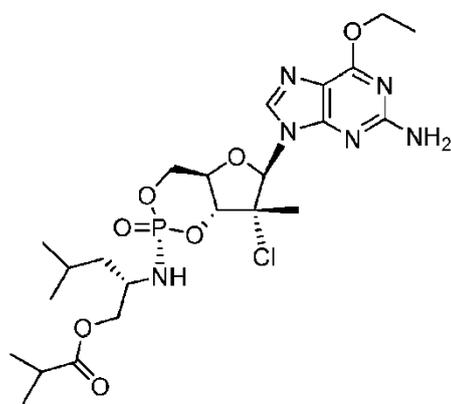
(29ai)



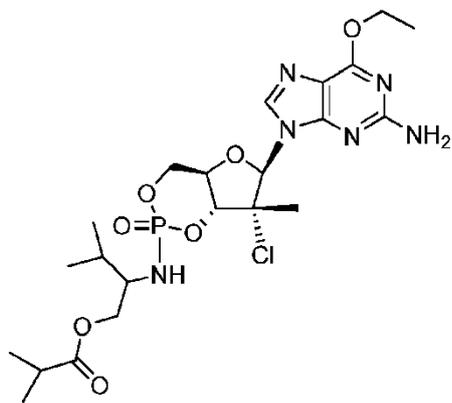
(29bi)



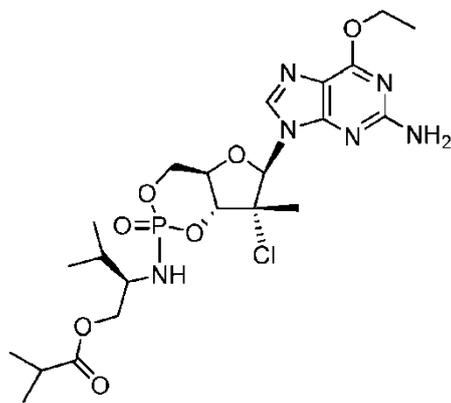
(29aii)



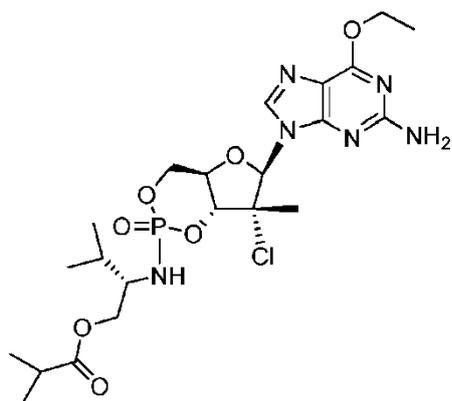
(29bii)



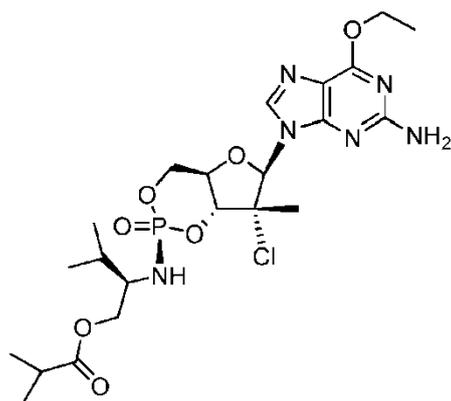
(30)



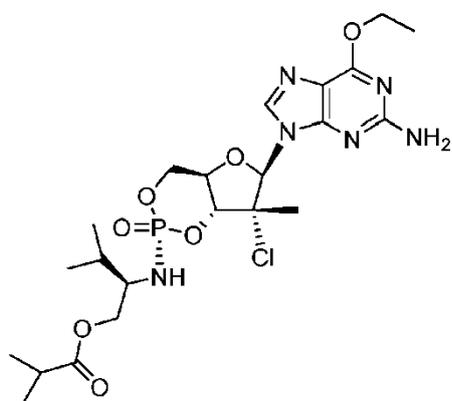
(30i)



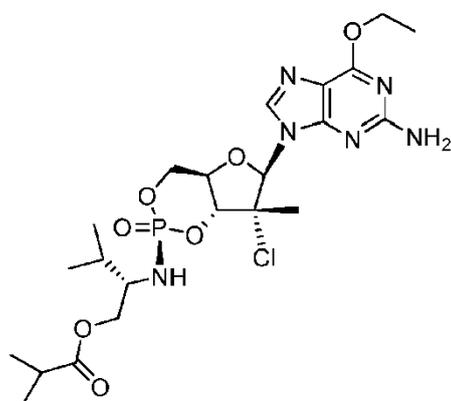
(30ii)



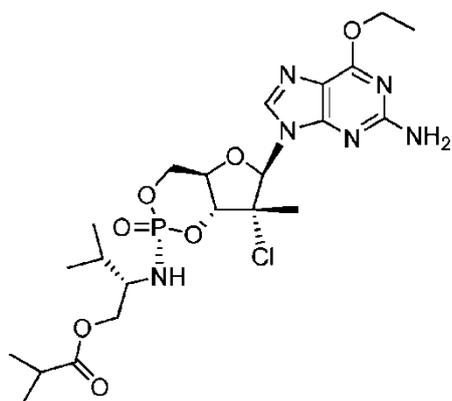
(30ai)



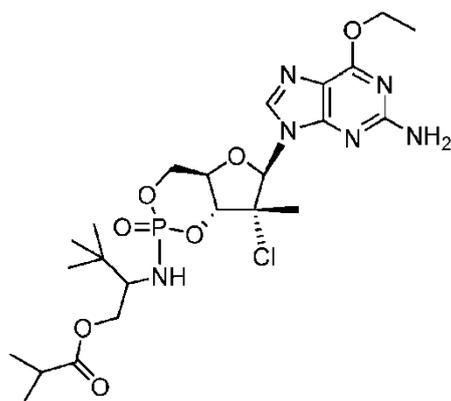
(30bi)



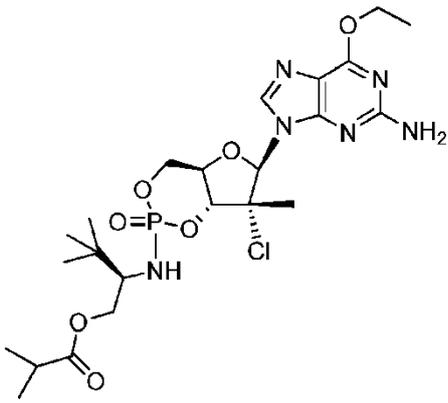
(30aii)



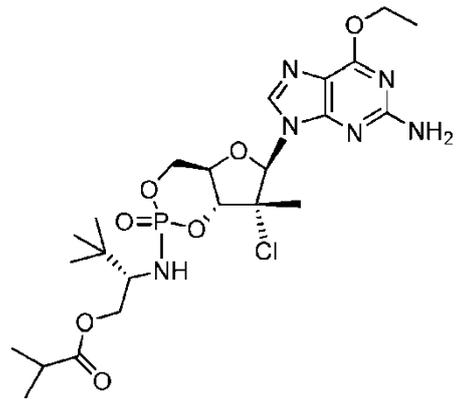
(30bii)



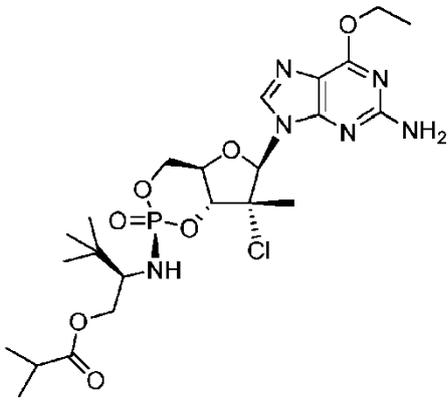
(31)



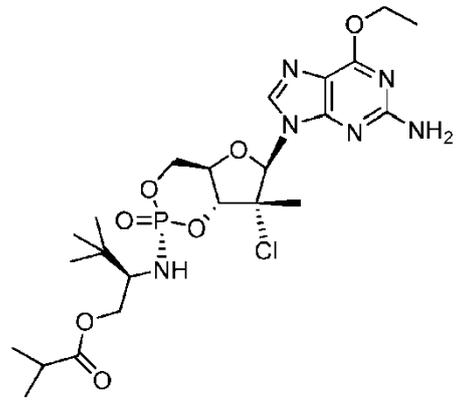
(31i)



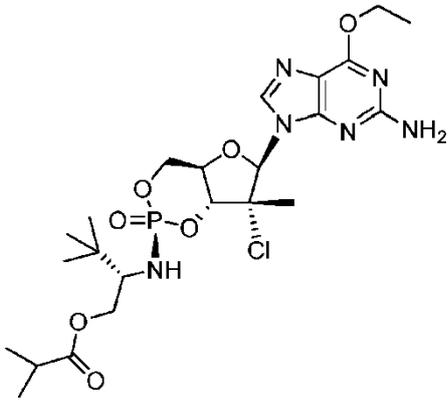
(31ii)



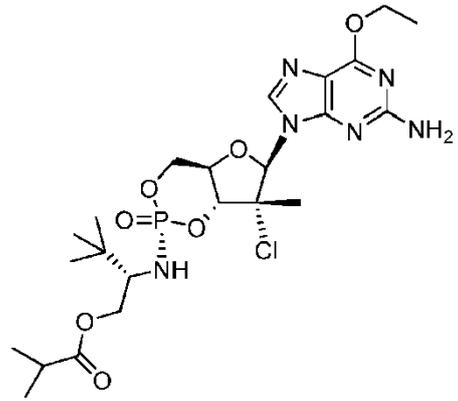
(31ai)



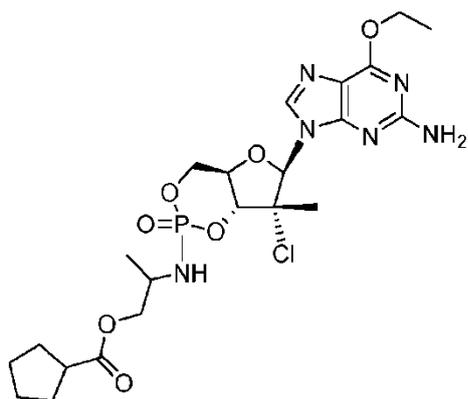
(31bi)



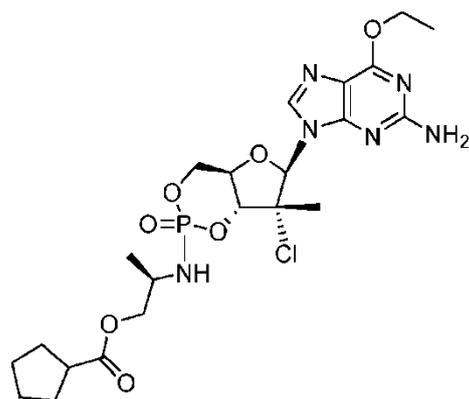
(31aai)



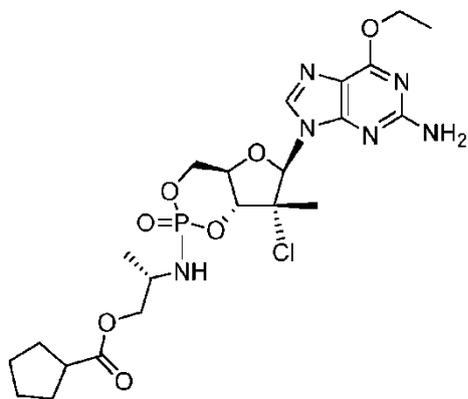
(31bai)



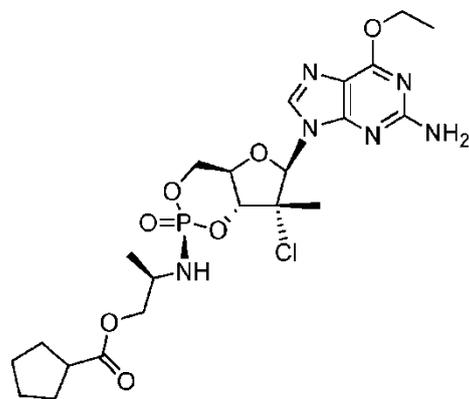
(32)



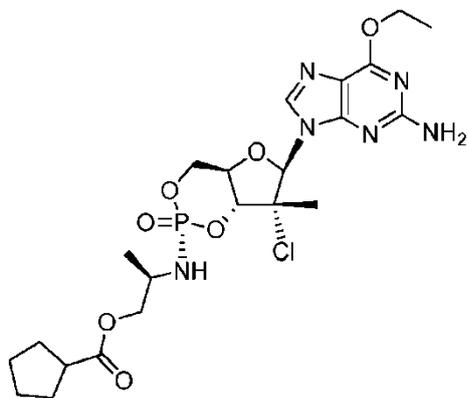
(32i)



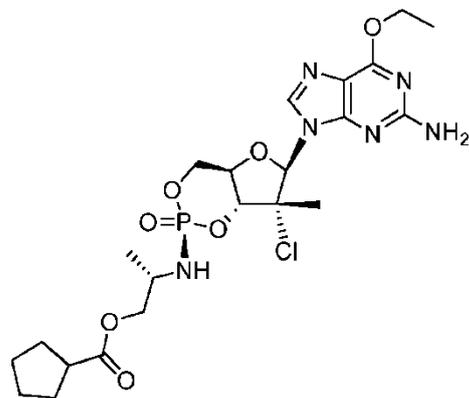
(32ii)



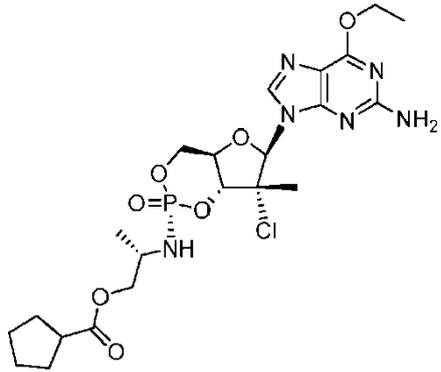
(32ai)



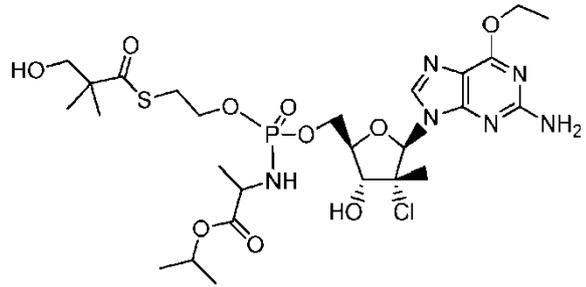
(32bi)



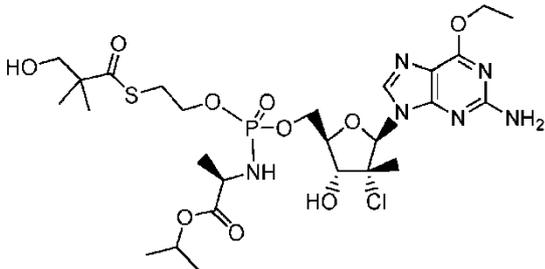
(32aii)



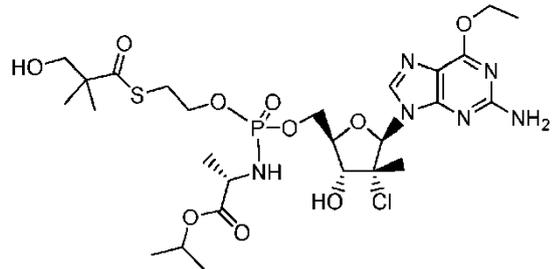
(32bii)



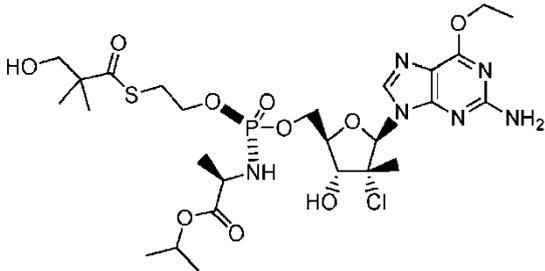
(33)



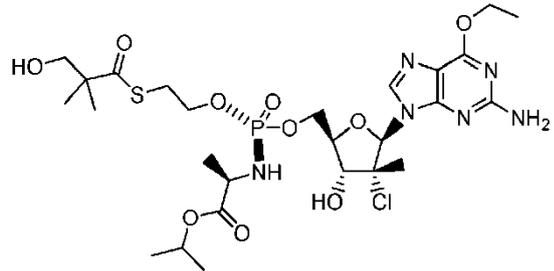
(33i)



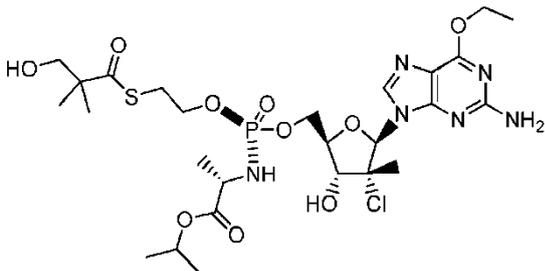
(33ii)



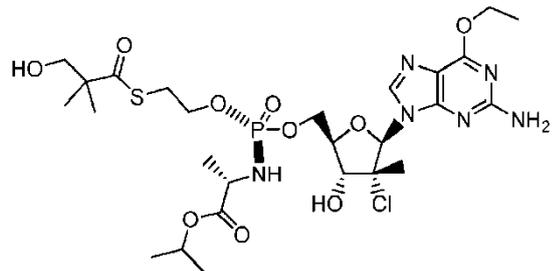
(33ia)



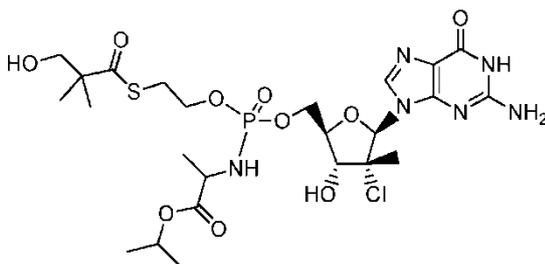
(33ib)



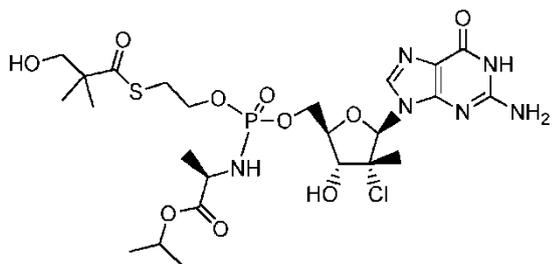
(33aii)



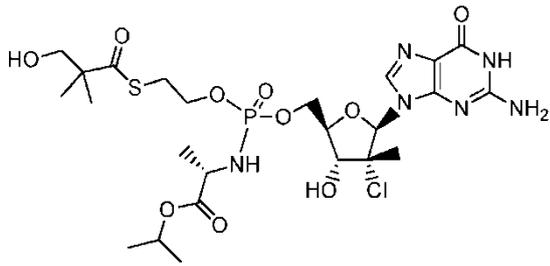
(33bii)



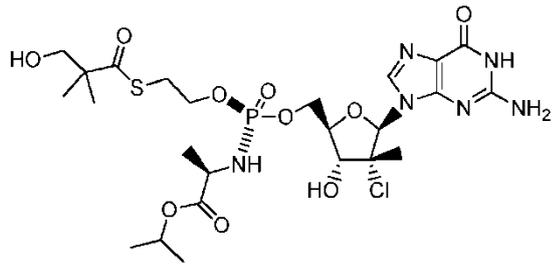
(35)



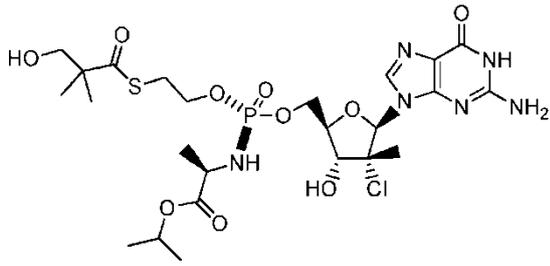
(35i)



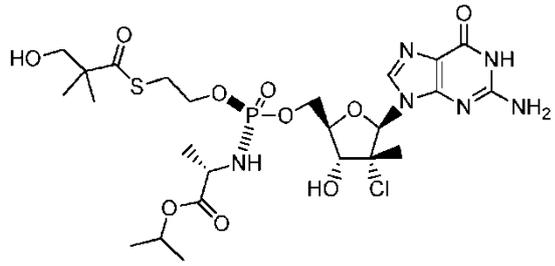
(35ii)



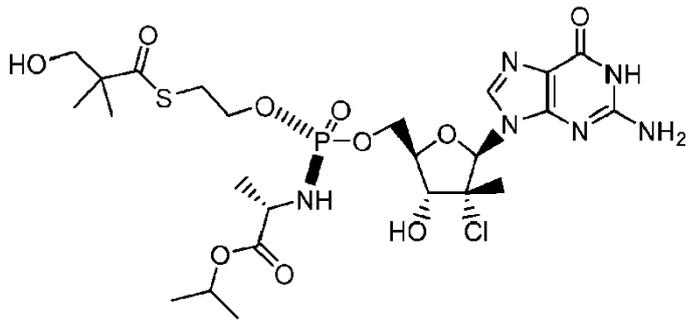
(35ai)



(35bi)



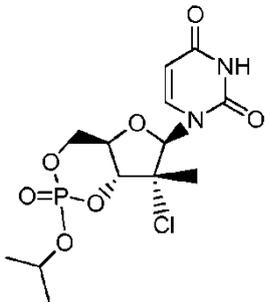
(35aii)



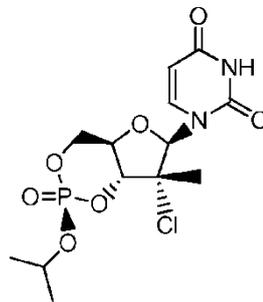
(35bii);

5 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

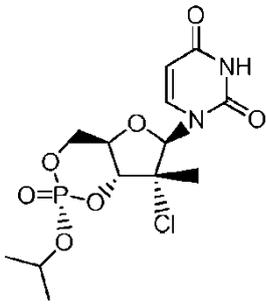
Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (37)-(72b):



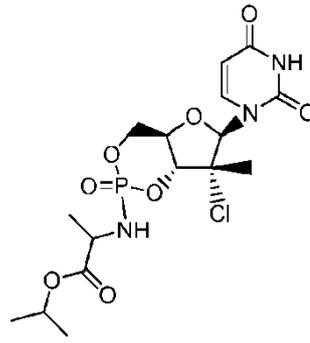
(37)



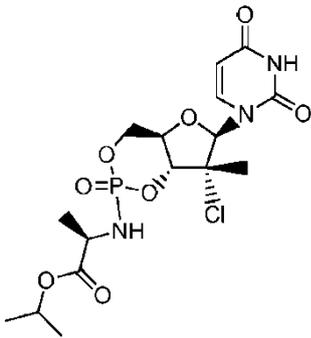
(37a)



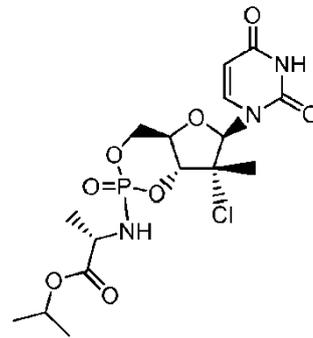
(37b)



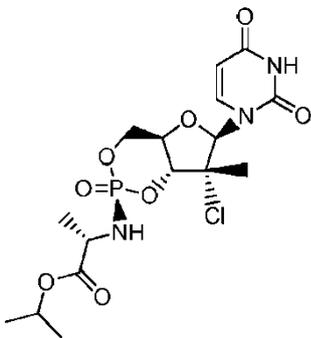
(38)



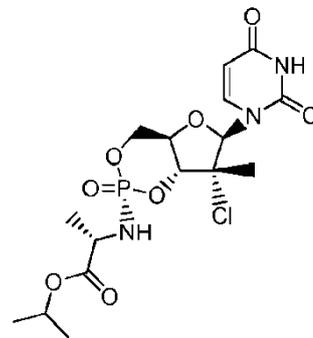
(38i)



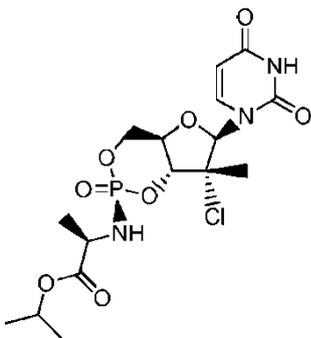
(38ii)



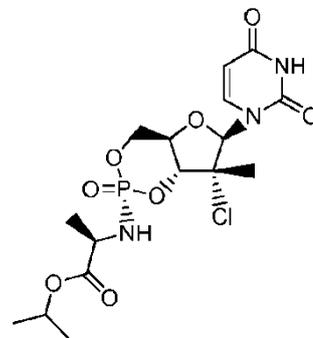
(38iia)



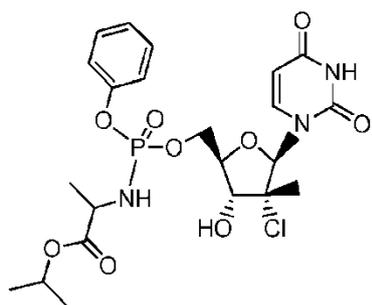
(38iib)



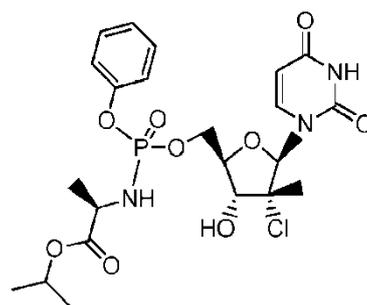
(38ia)



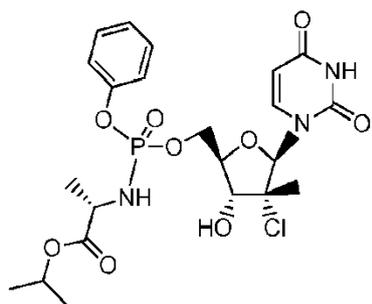
(38ib)



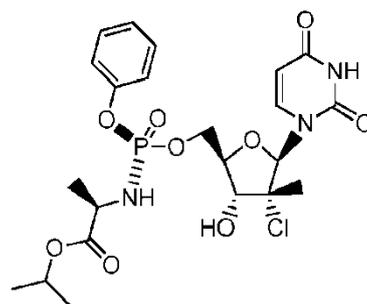
(40)



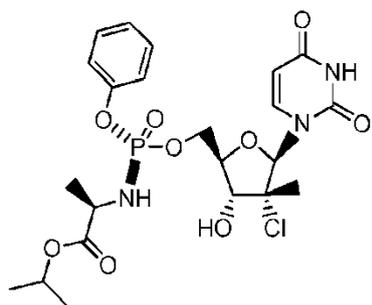
(40i)



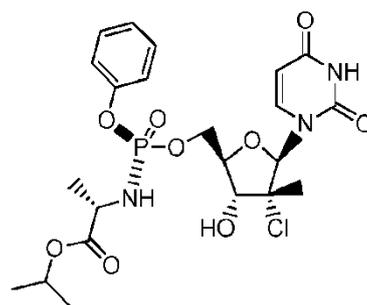
(40ii)



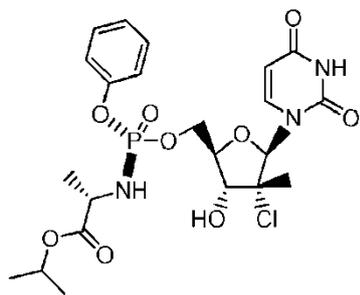
(40ia)



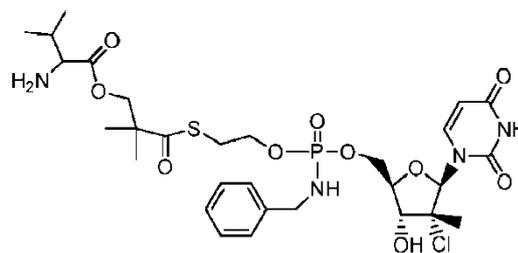
(40ib)



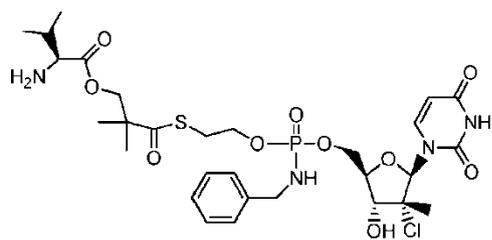
(40iia)



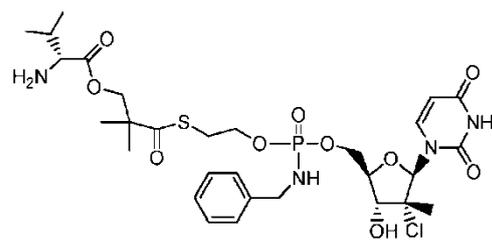
(40iib)



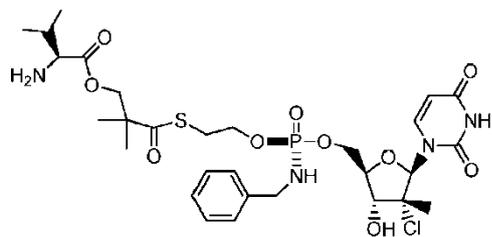
(41)



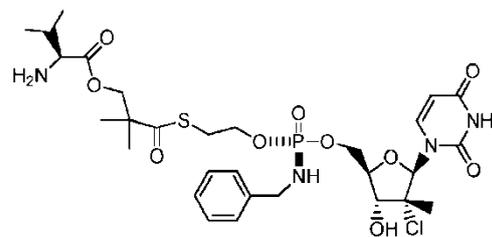
(41i)



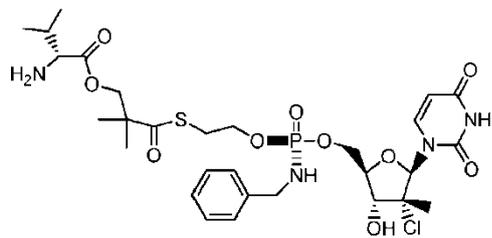
(41ii)



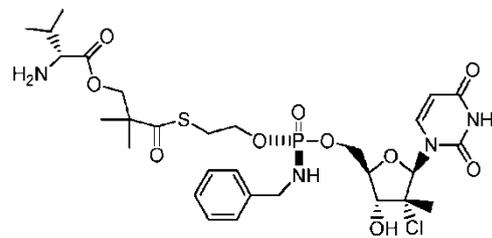
(41ia)



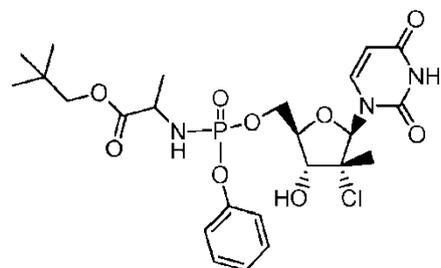
(41ib)



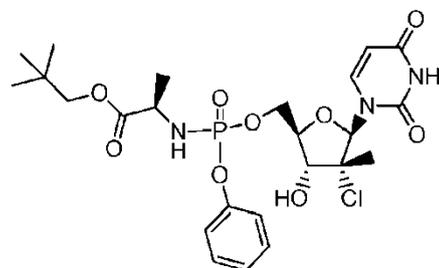
(41iia)



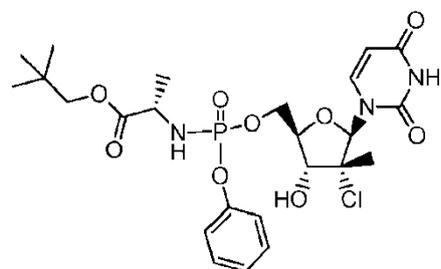
(41iib)



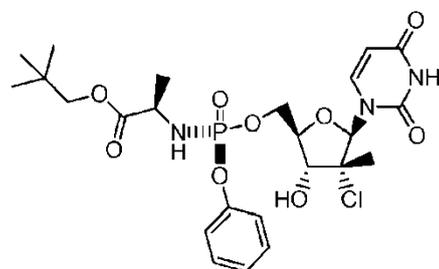
(42)



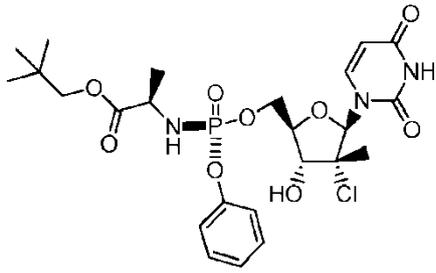
(42i)



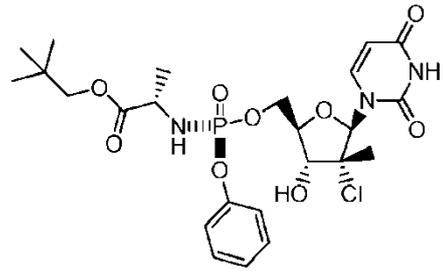
(42ii)



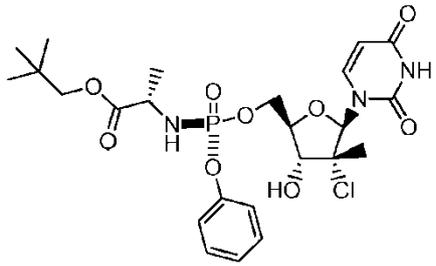
(42ia)



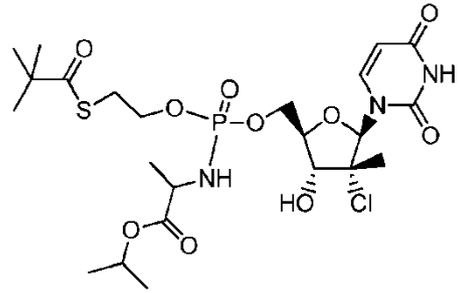
(42ib)



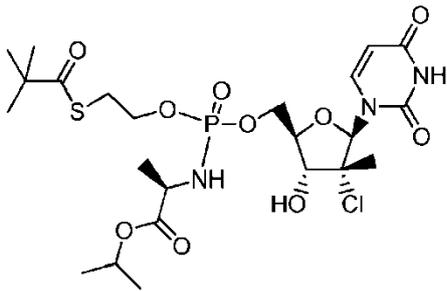
(42iia)



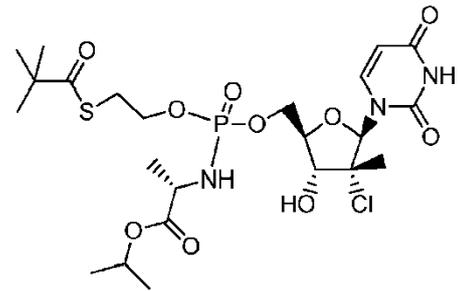
(42iib)



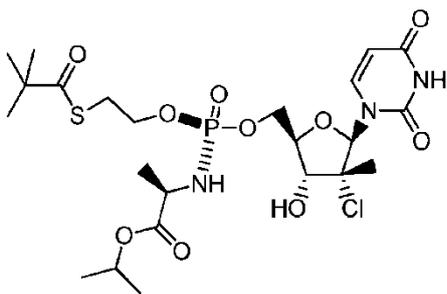
(43)



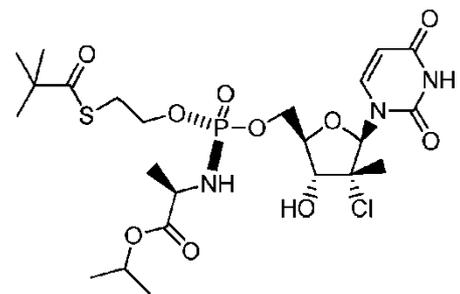
(43i)



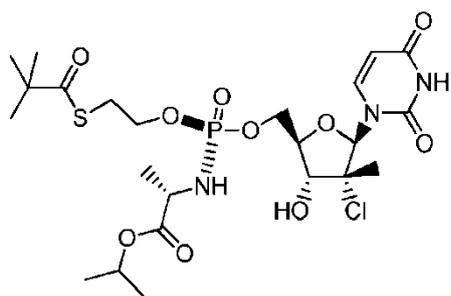
(43ii)



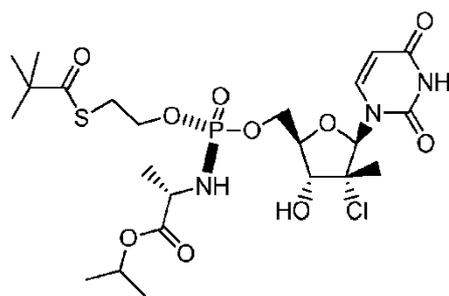
(43ia)



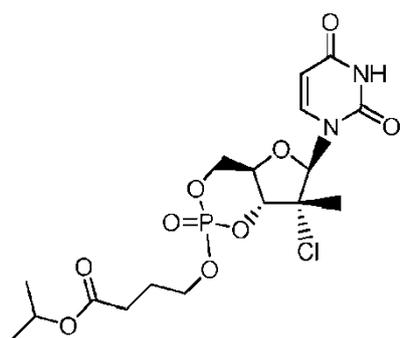
(43ib)



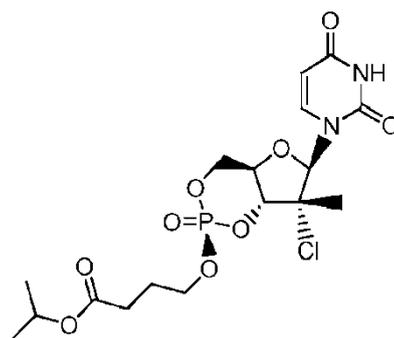
(43iia)



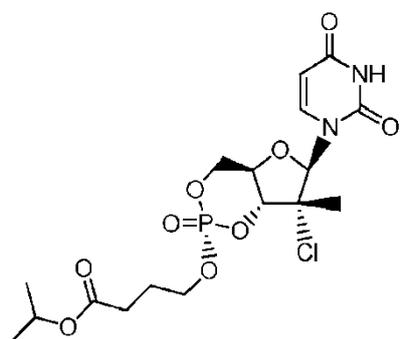
(43iib)



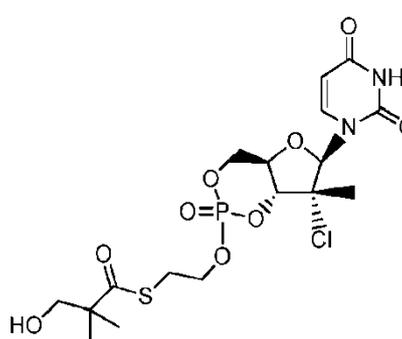
(45)



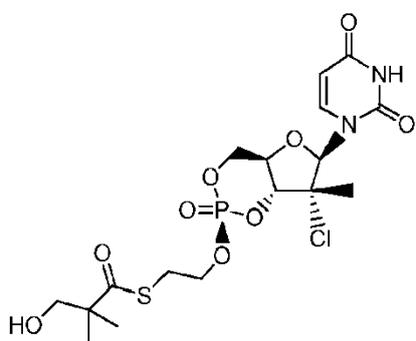
(45a)



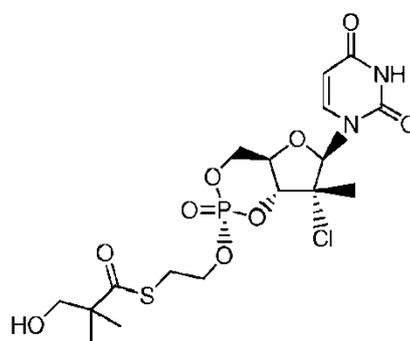
(45b)



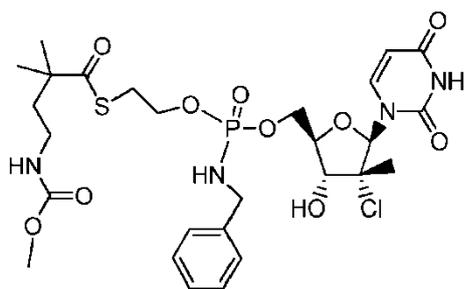
(46)



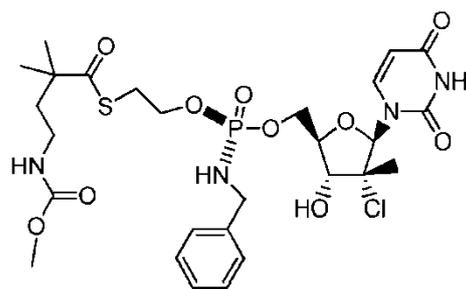
(46a)



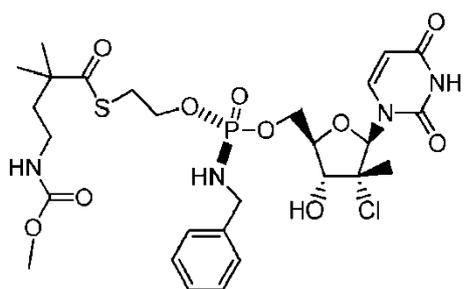
(46b)



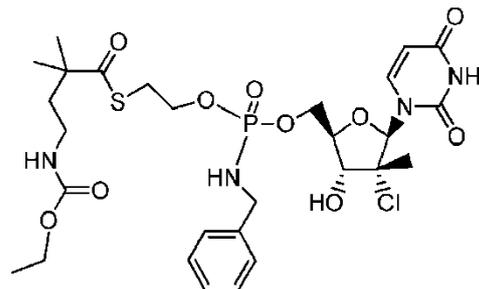
(47)



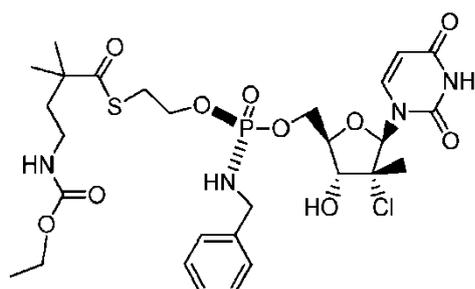
(47a)



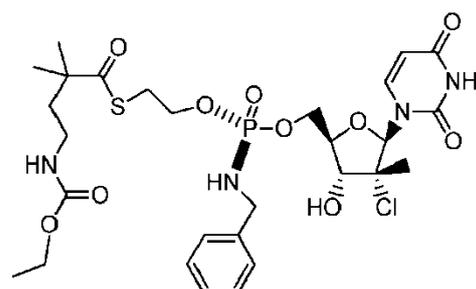
(47b)



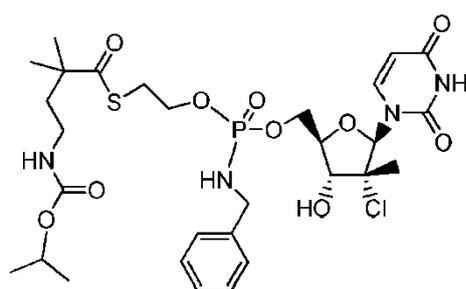
(48)



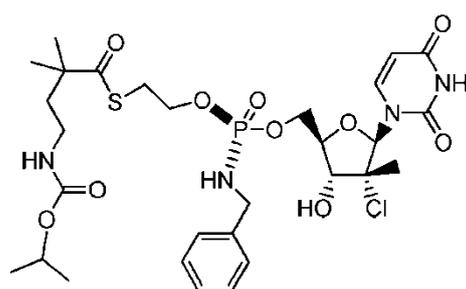
(48a)



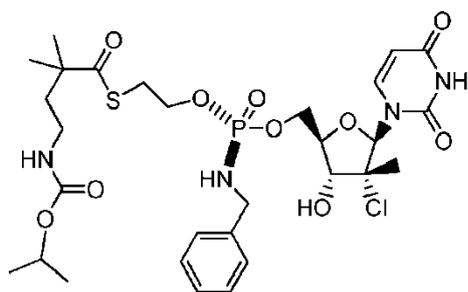
(48b)



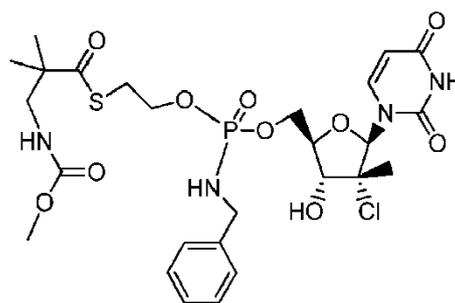
(49)



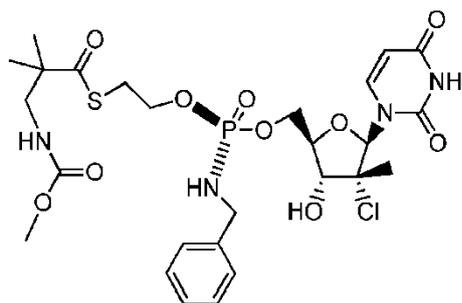
(49a)



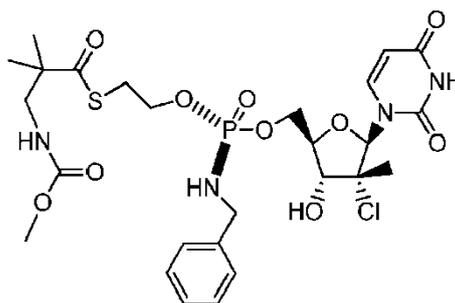
(49b)



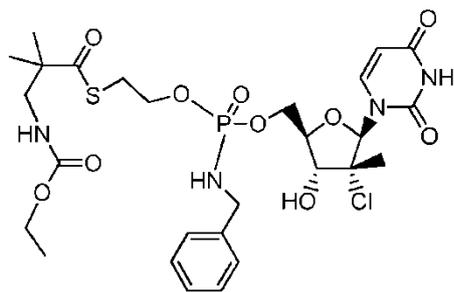
(50)



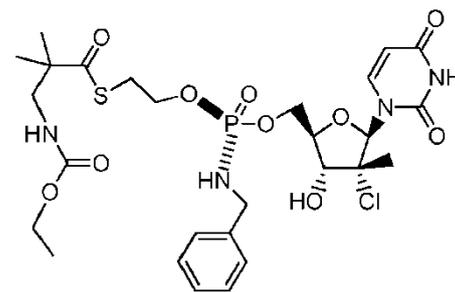
(50a)



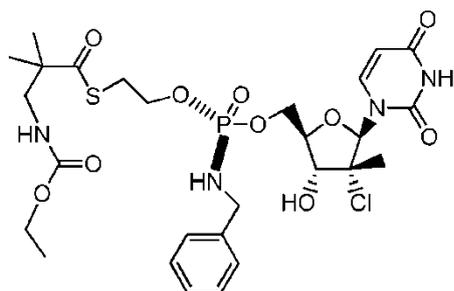
(50b)



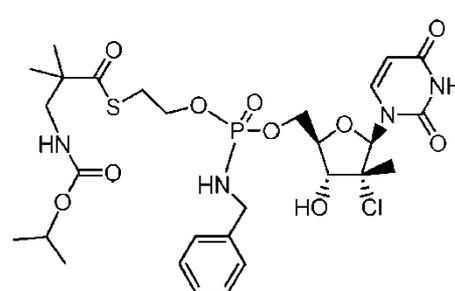
(51)



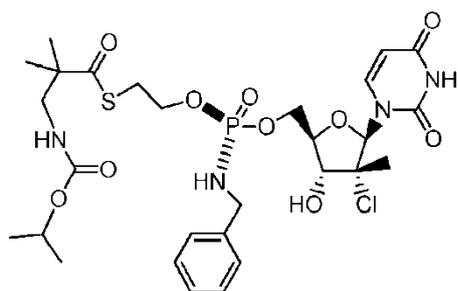
(51a)



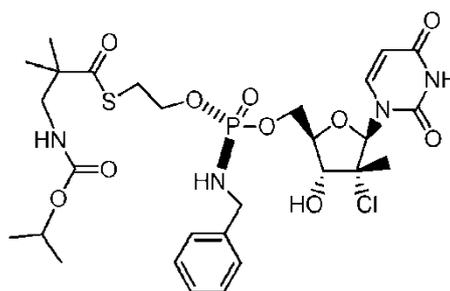
(51b)



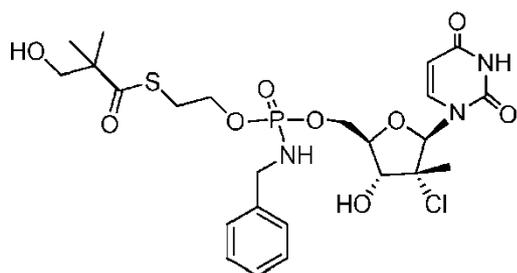
(52)



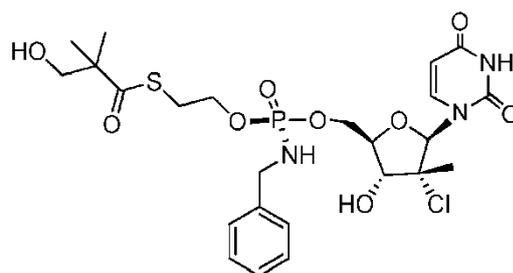
(52a)



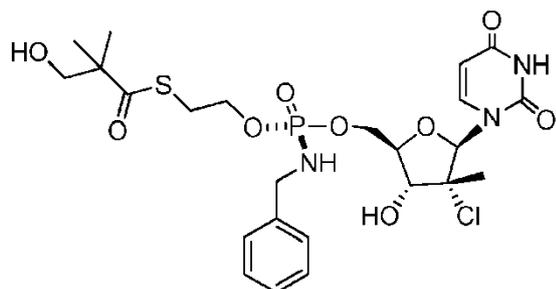
(52b)



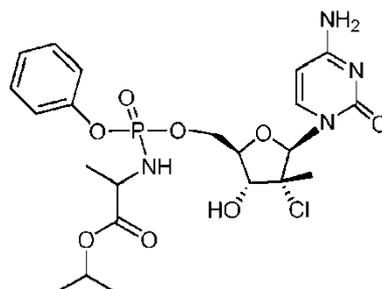
(54)



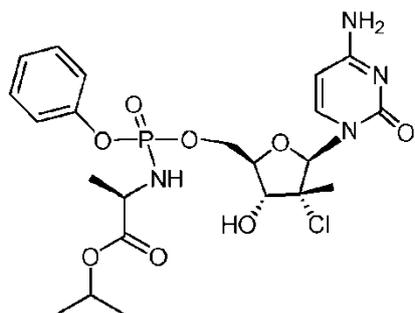
(54a)



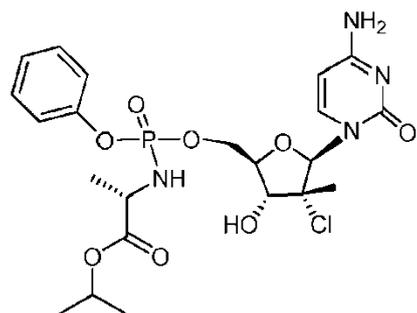
(54b)



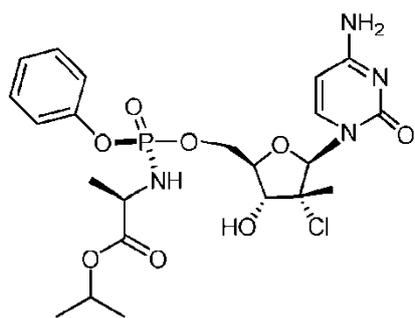
(56)



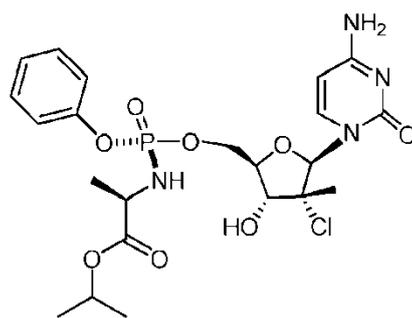
(56i)



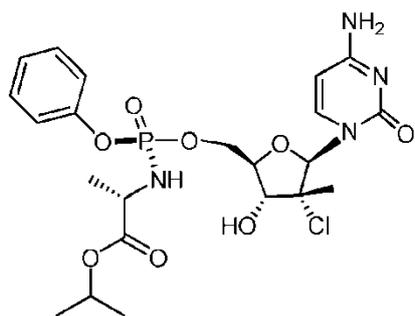
(56ii)



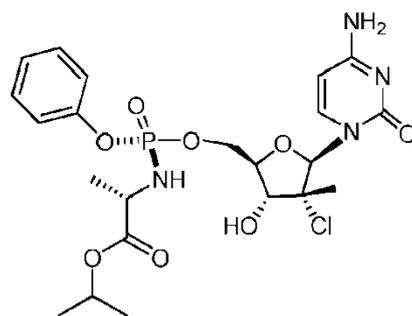
(56ia)



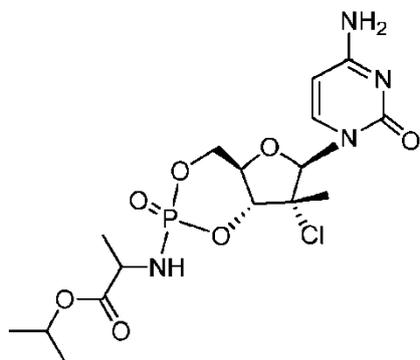
(56ib)



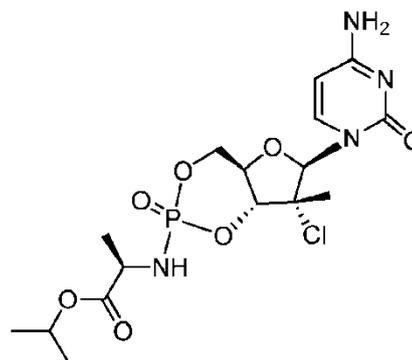
(56iia)



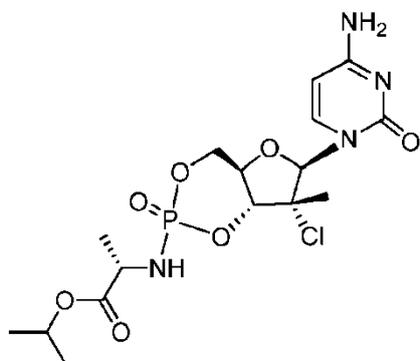
(56iib)



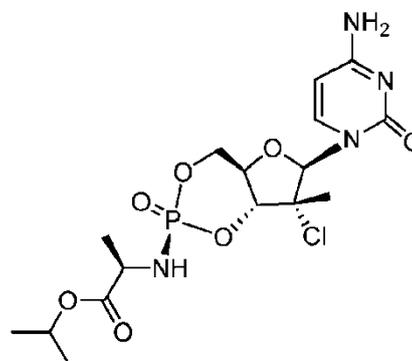
(58)



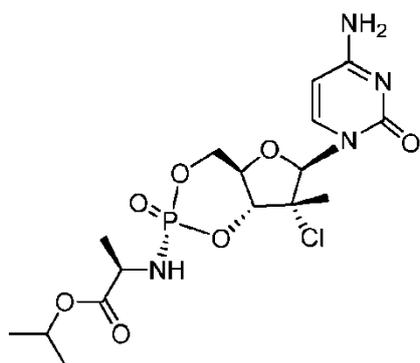
(58i)



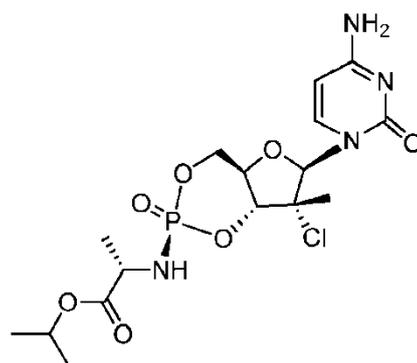
(58ii)



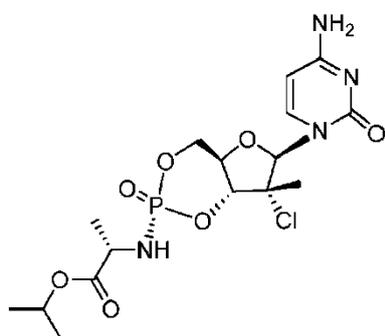
(58ia)



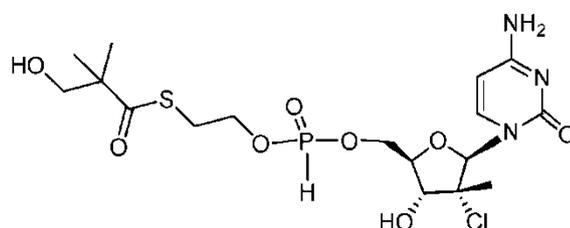
(58ib)



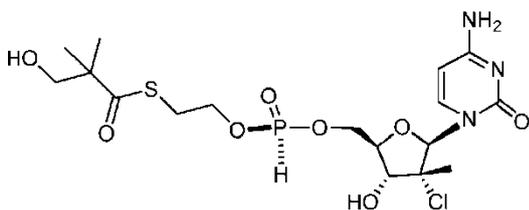
(58iia)



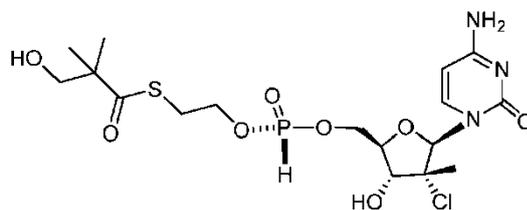
(58iib)



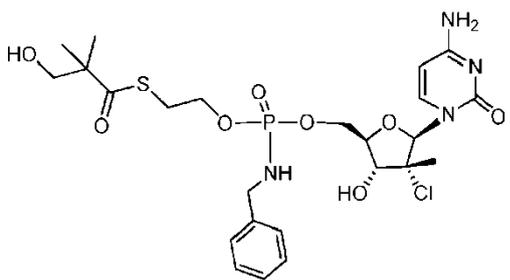
(59)



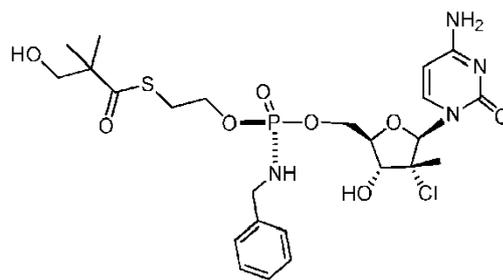
(59a)



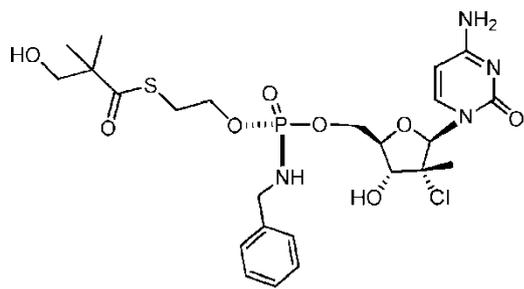
(59b)



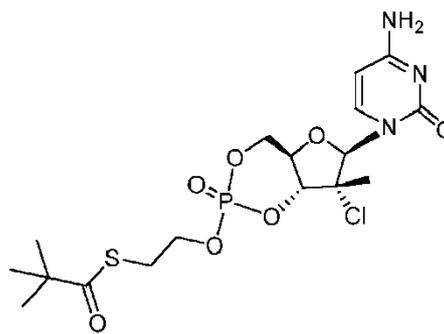
(60)



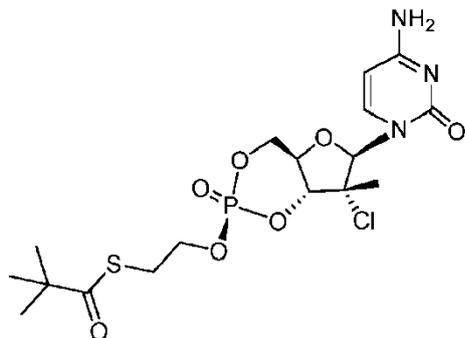
(60a)



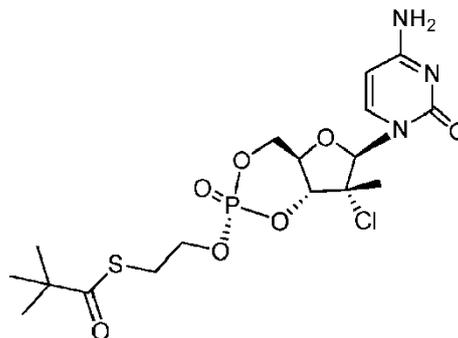
(60b)



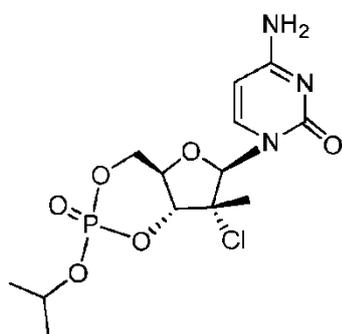
(61)



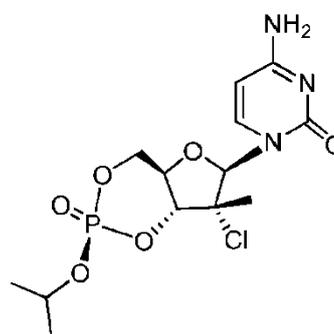
(61a)



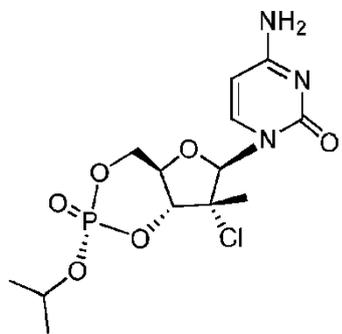
(61b)



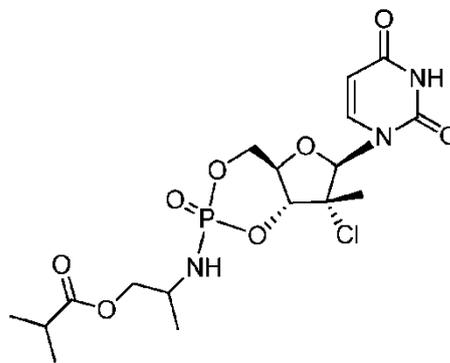
(62)



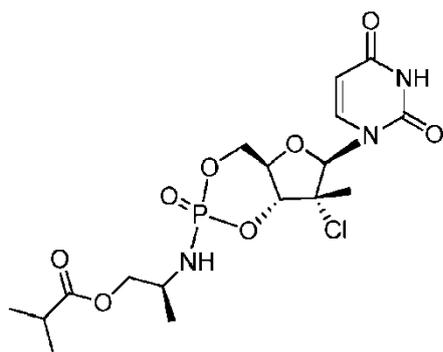
(62a)



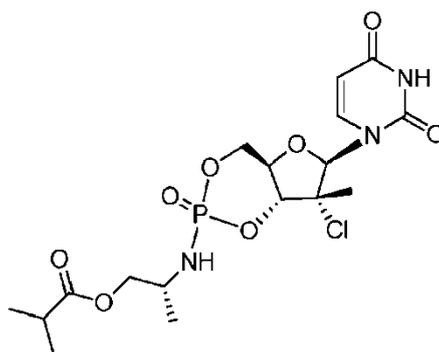
(62b)



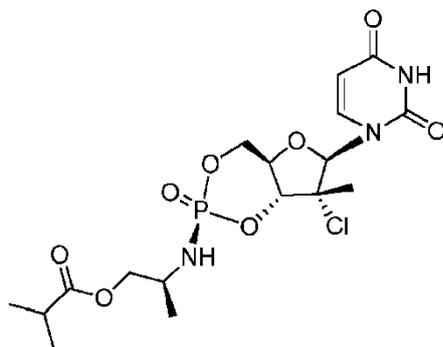
(64)



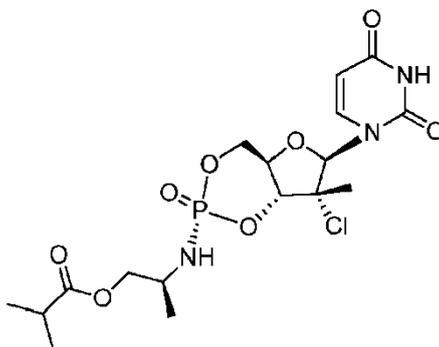
(64i)



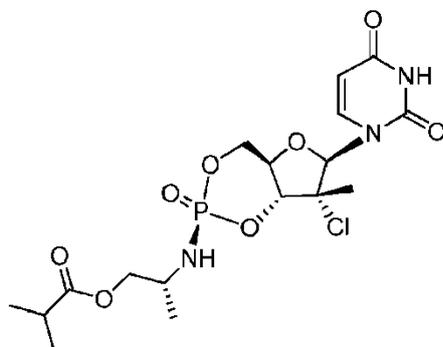
(64ii)



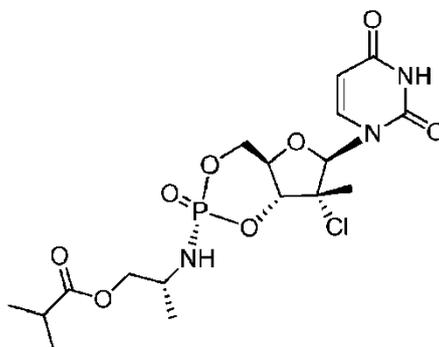
(64ia)



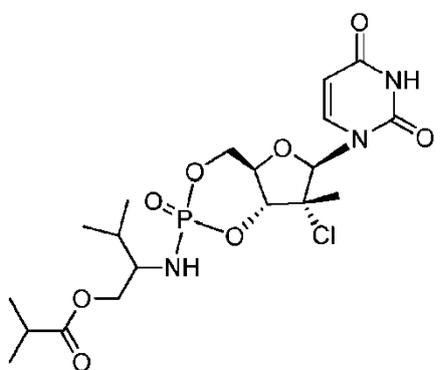
(64ib)



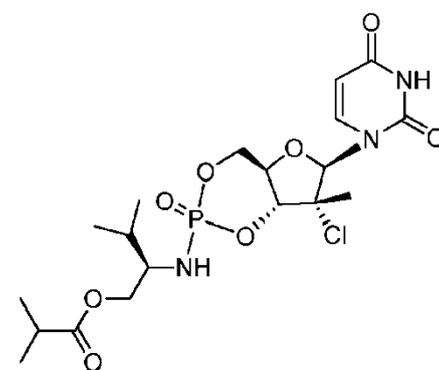
(64iia)



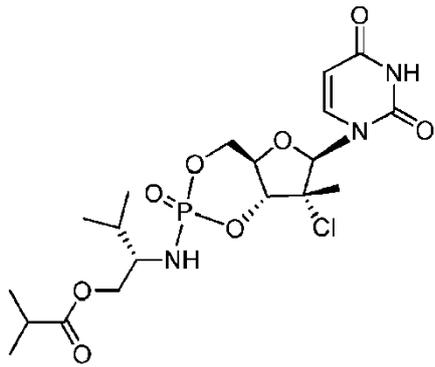
(64iib)



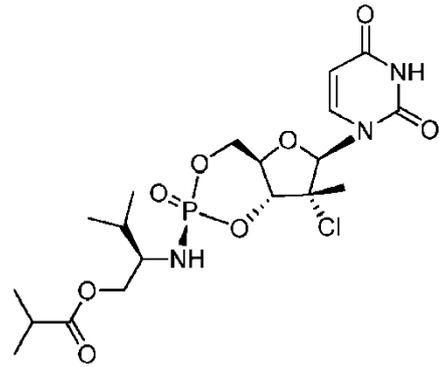
(65)



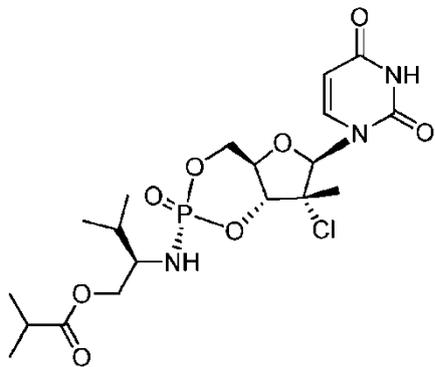
(65i)



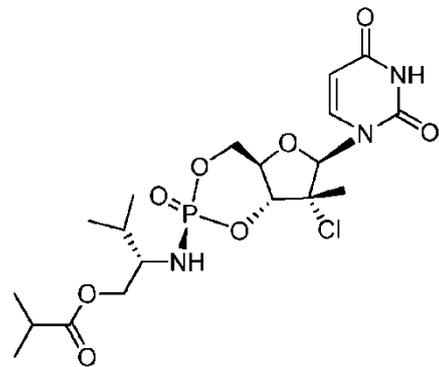
(65ii)



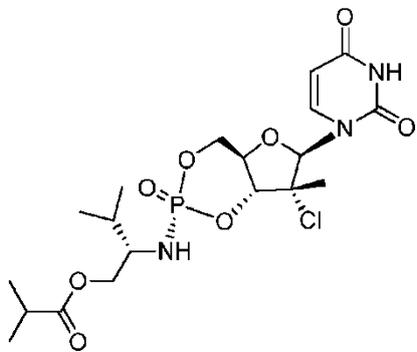
(65ia)



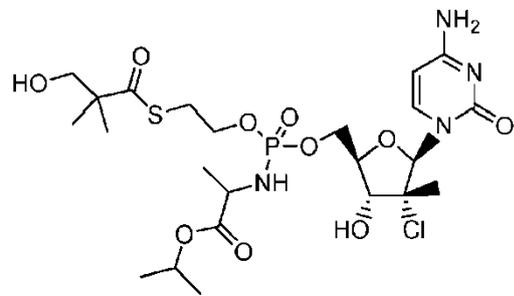
(65ib)



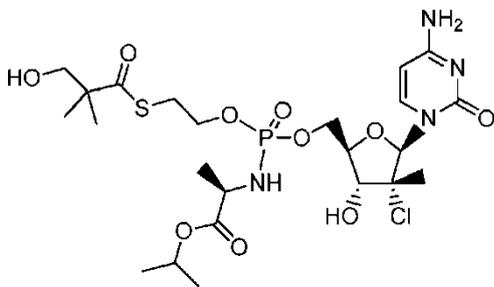
(65iia)



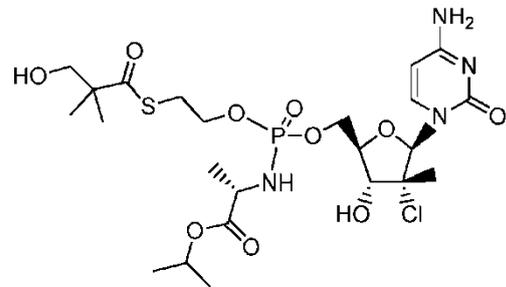
(65iib)



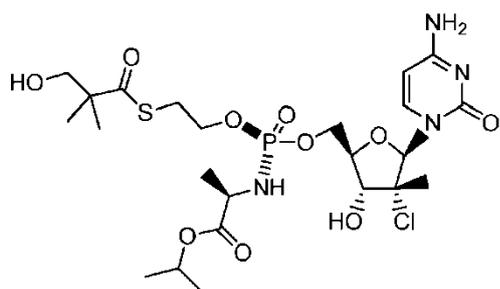
(66)



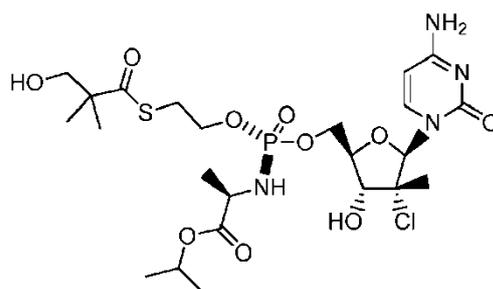
(66i)



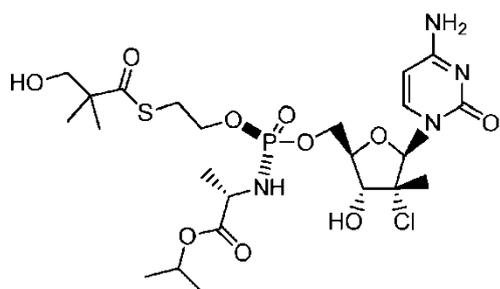
(66ii)



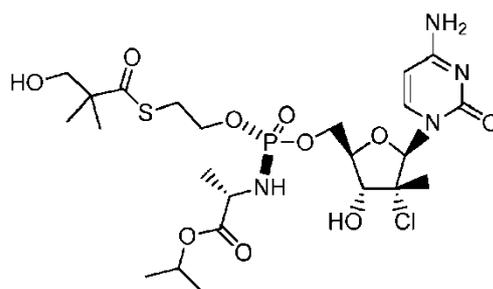
(66ia)



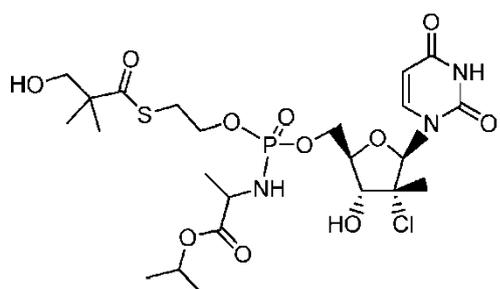
(66ib)



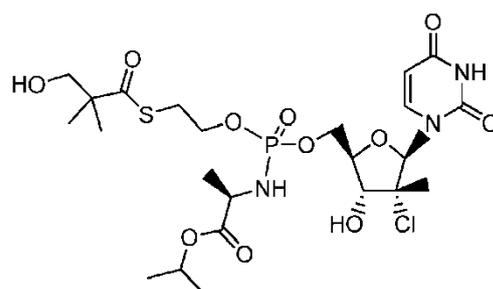
(66iia)



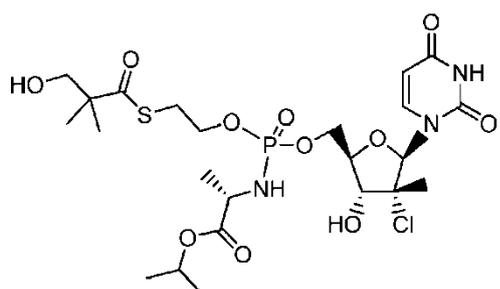
(66iib)



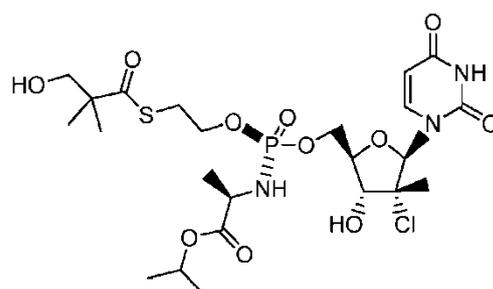
(67)



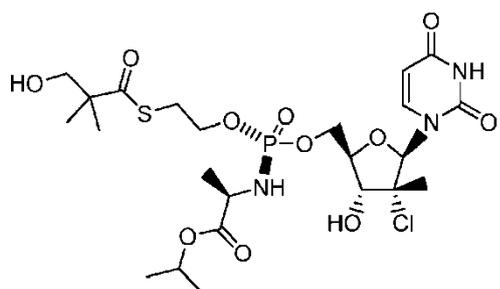
(67i)



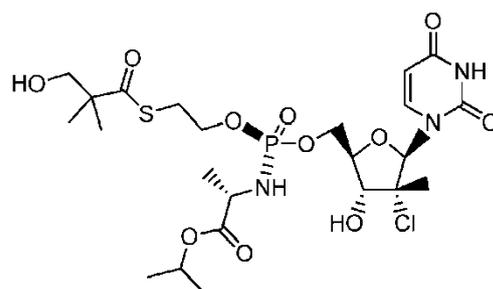
(67ii)



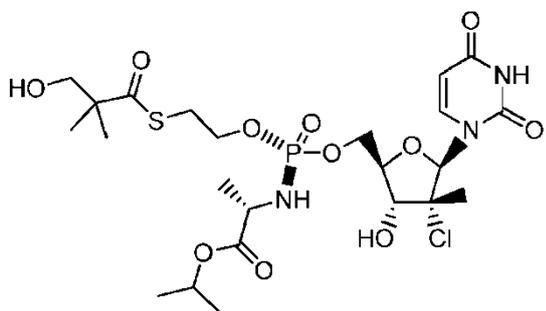
(67ia)



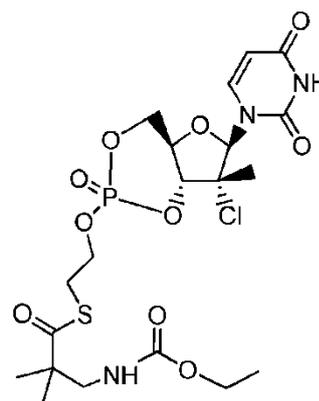
(67ib)



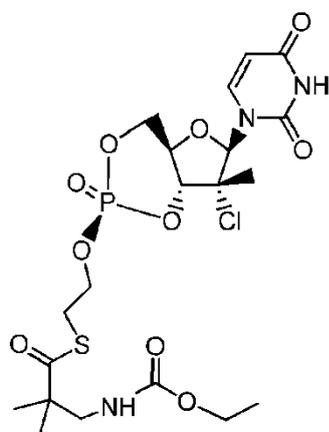
(67iia)



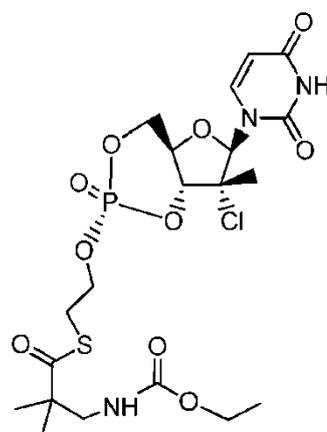
(67iib)



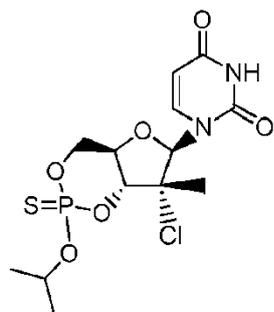
(70)



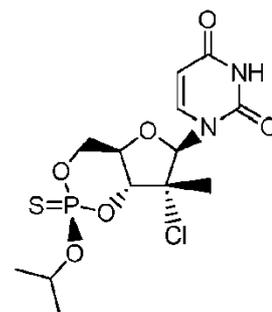
(70a)



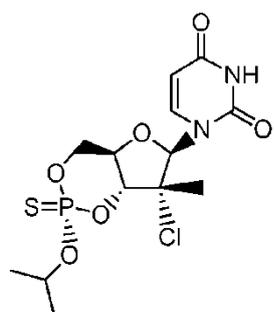
(70b)



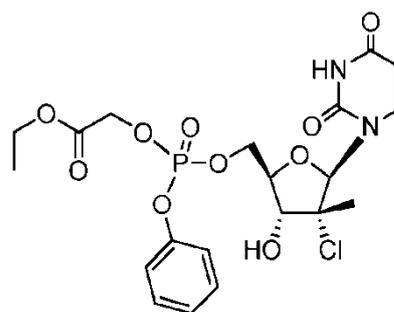
(71)



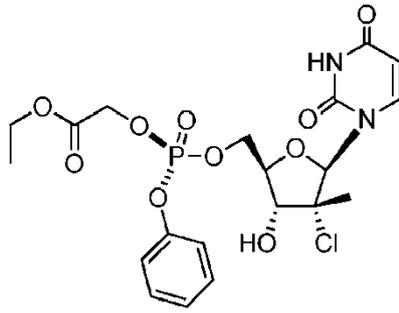
(71a)



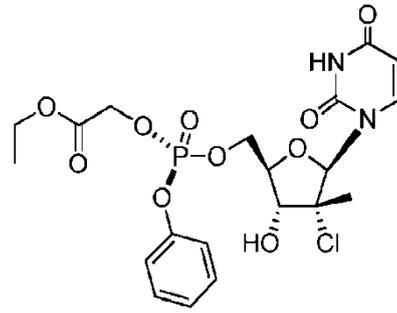
(71b)



(72)



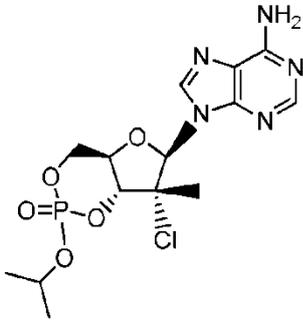
(72a)



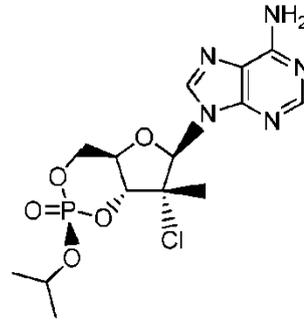
(72b);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (76)-(104iib):

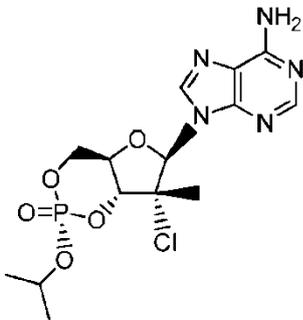


(76)

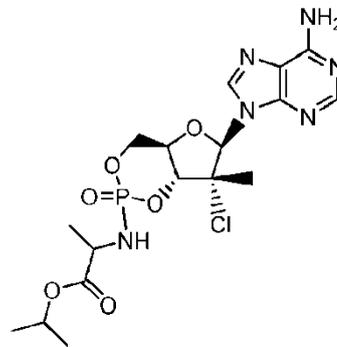


(76a)

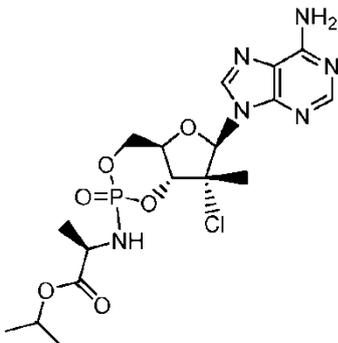
5



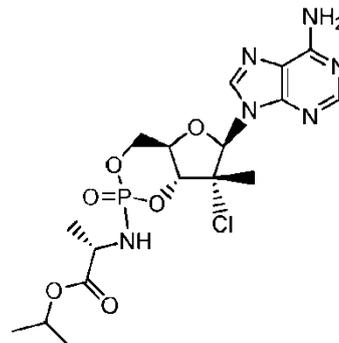
(76b)



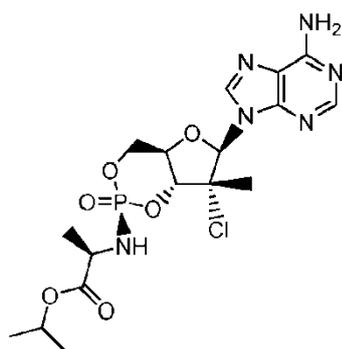
(77)



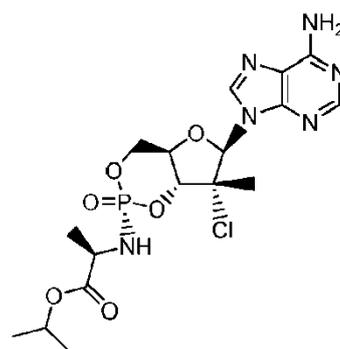
(77i)



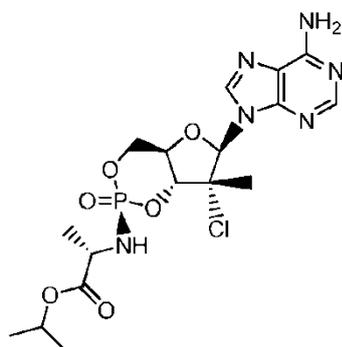
(77ii)



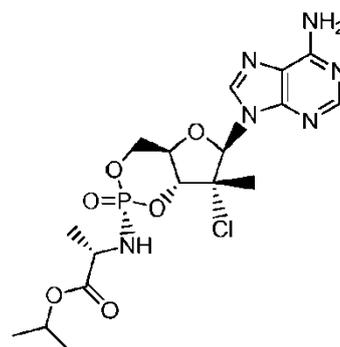
(77ia)



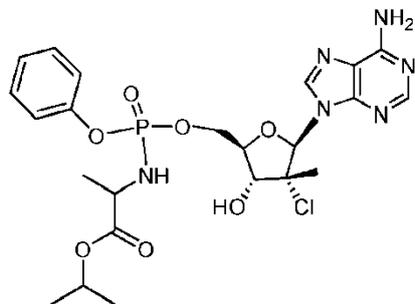
(77ib)



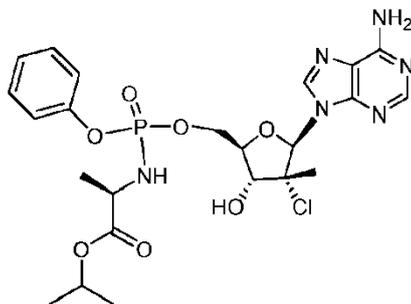
(77iia)



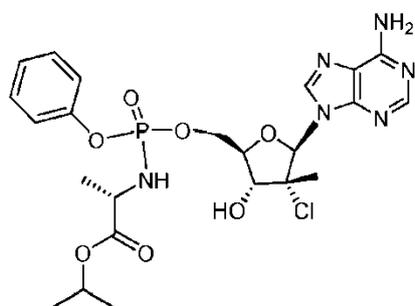
(77iib)



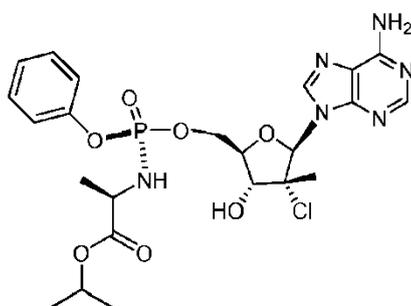
(79)



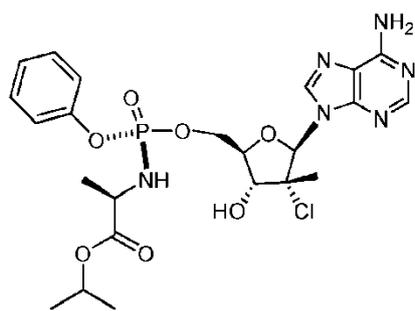
(79i)



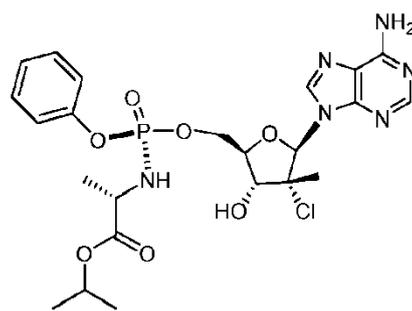
(79ii)



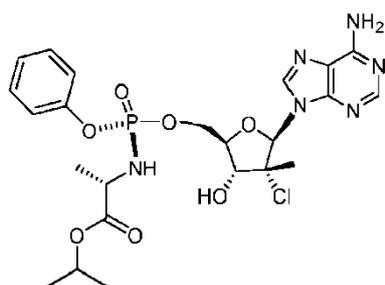
(79ia)



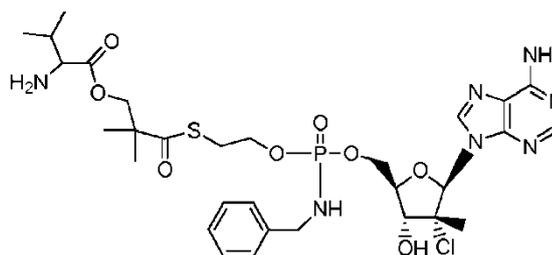
(79ib)



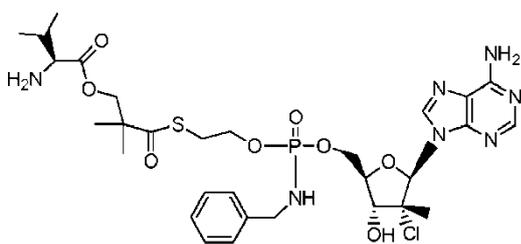
(79iia)



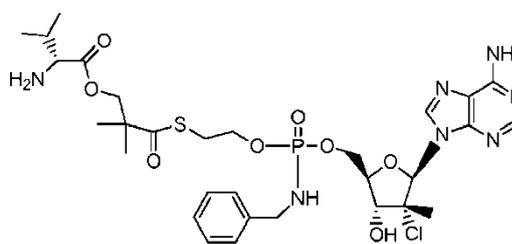
(79iib)



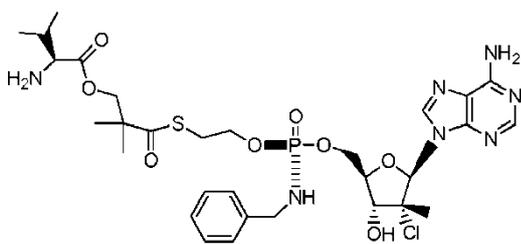
(80)



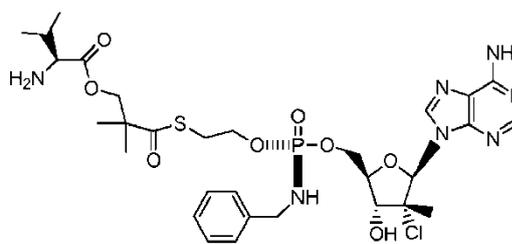
(80i)



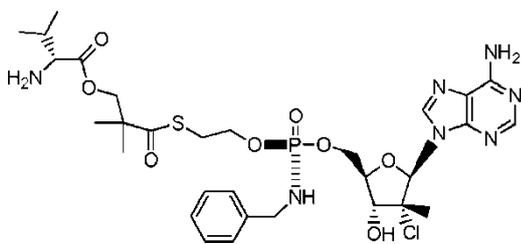
(80ii)



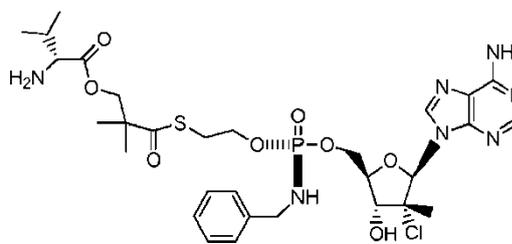
(80ia)



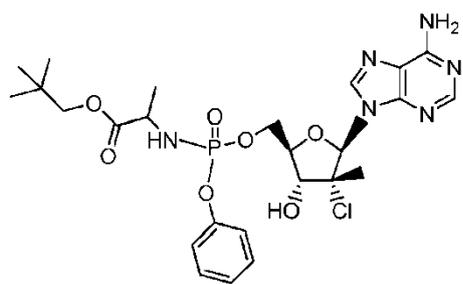
(80ib)



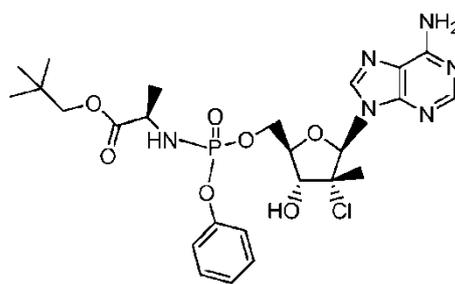
(80iia)



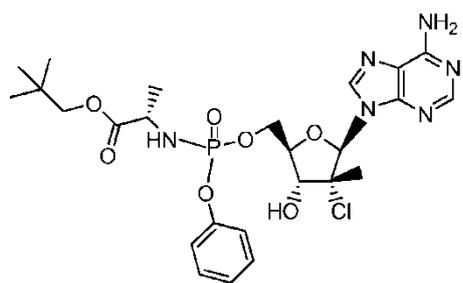
(80iib)



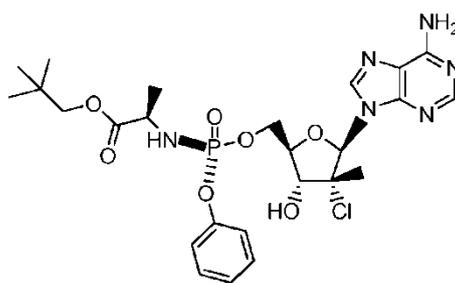
(81)



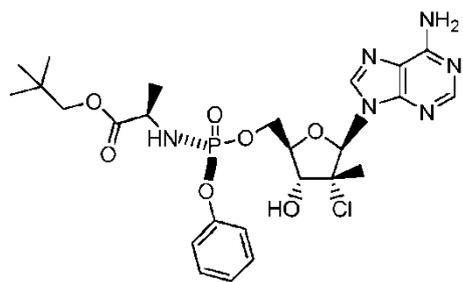
(81i)



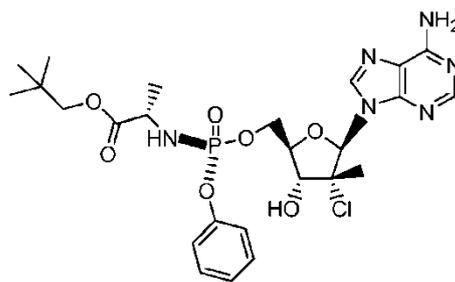
(81ii)



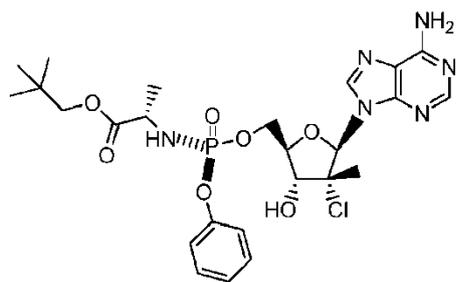
(81ia)



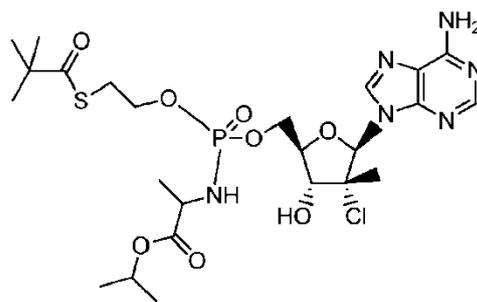
(81ib)



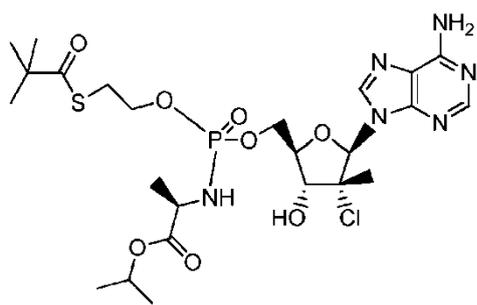
(81iia)



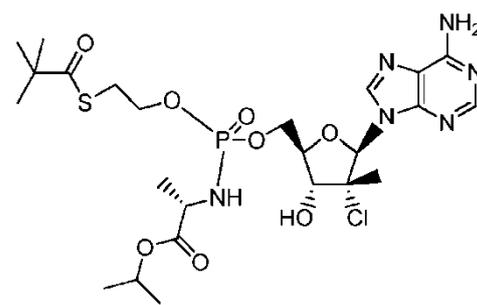
(81iib)



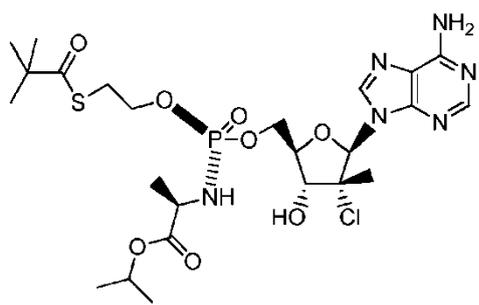
(82)



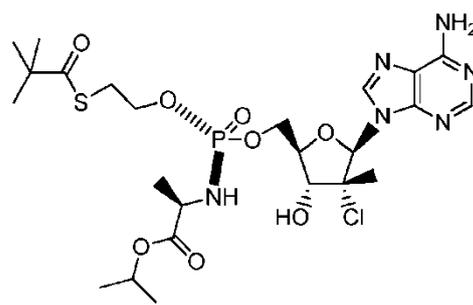
(82i)



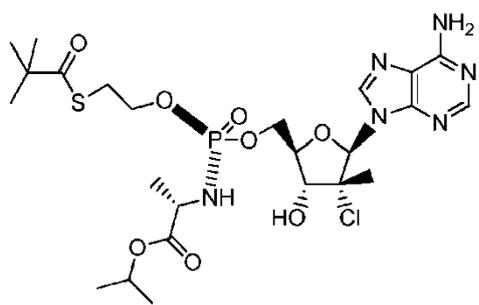
(82ii)



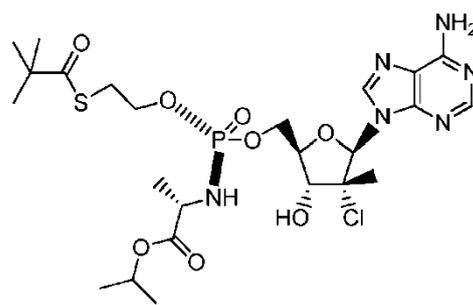
(82ia)



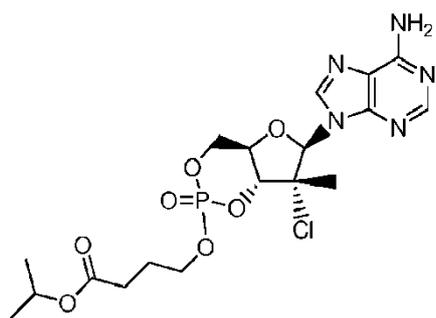
(82ib)



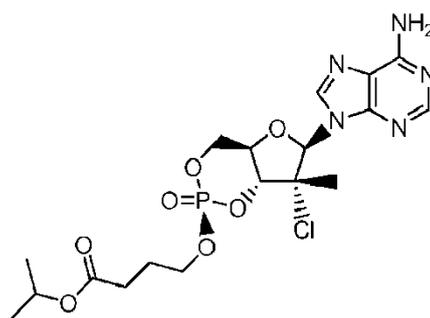
(82iia)



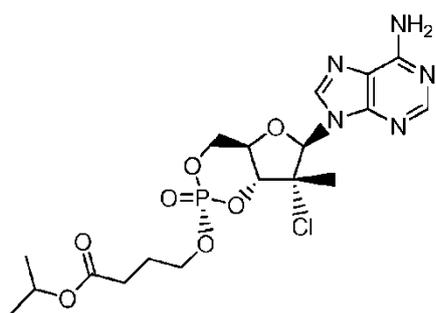
(82iib)



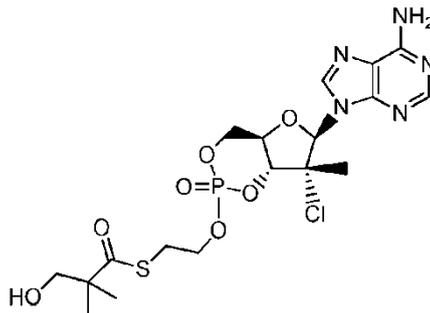
(84)



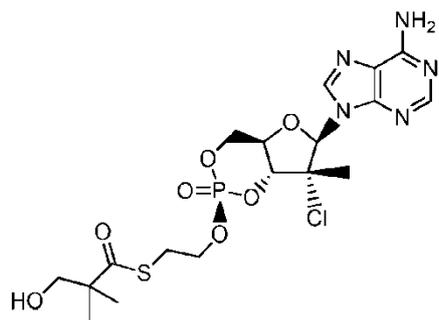
(84a)



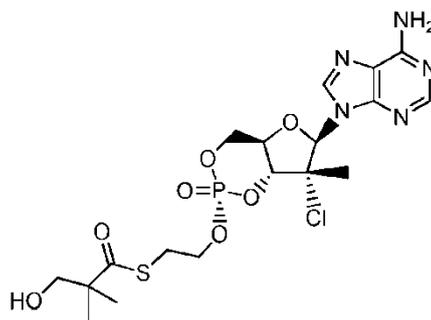
(84b)



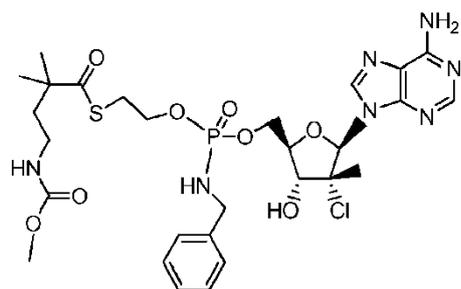
(85)



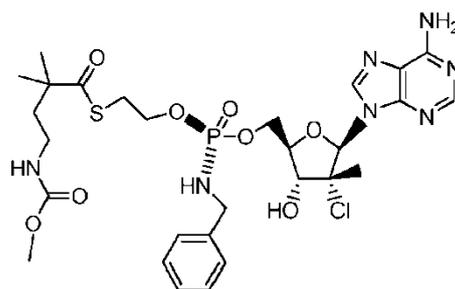
(85a)



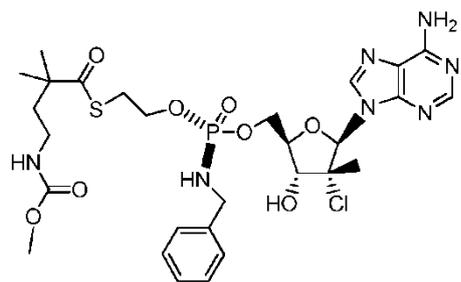
(85b)



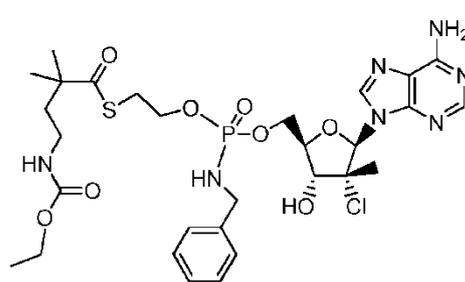
(86)



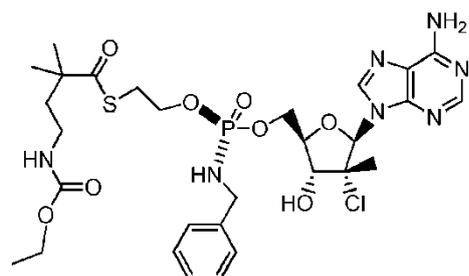
(86a)



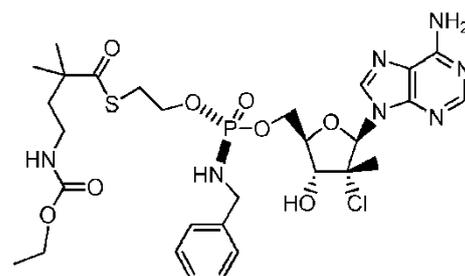
(86b)



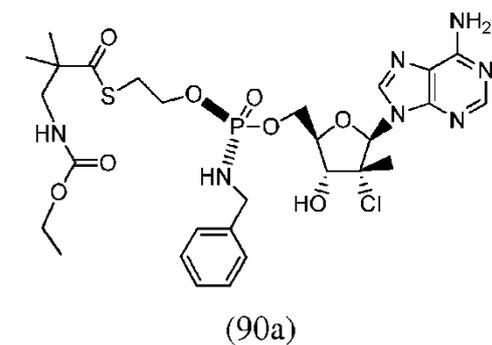
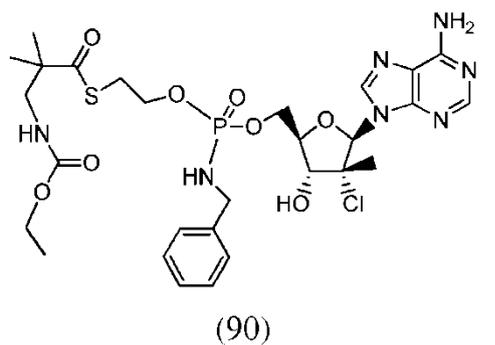
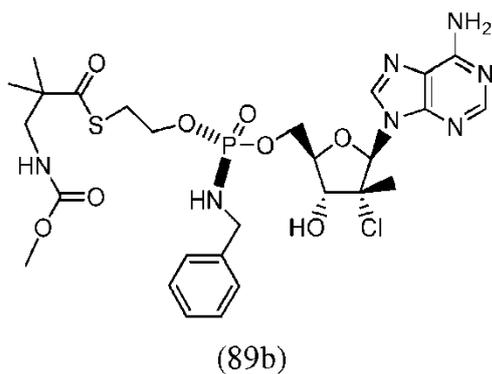
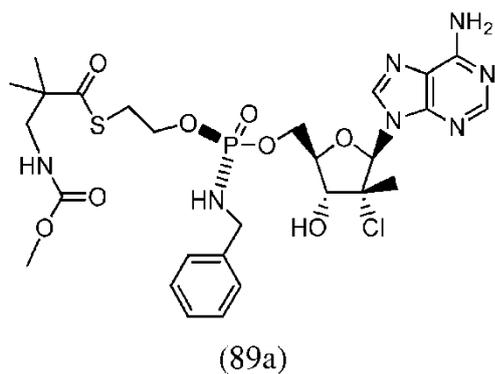
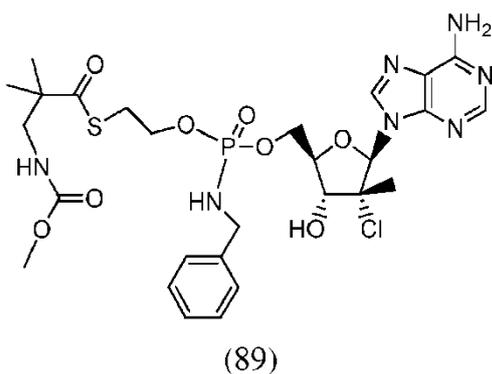
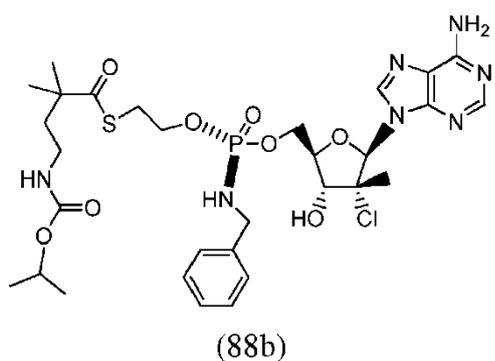
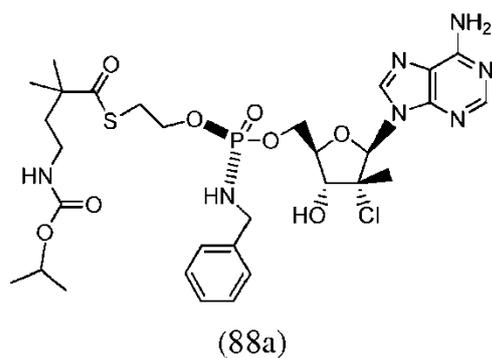
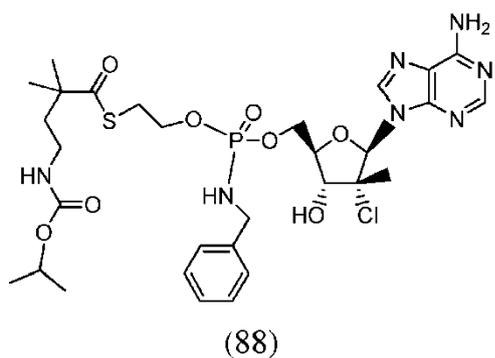
(87)

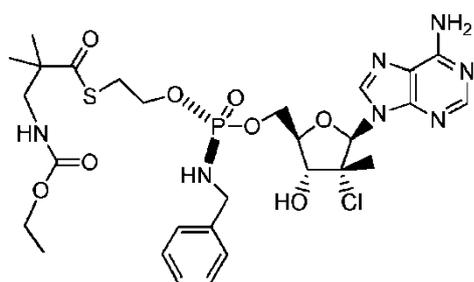


(87a)

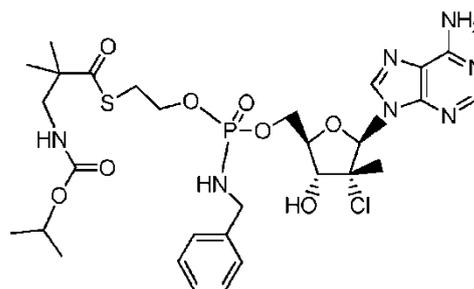


(87b)

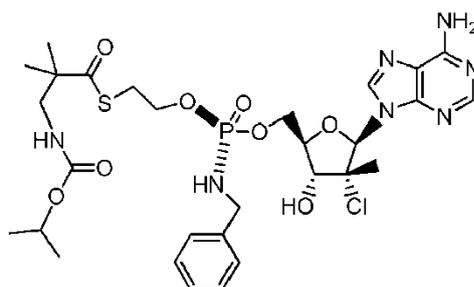




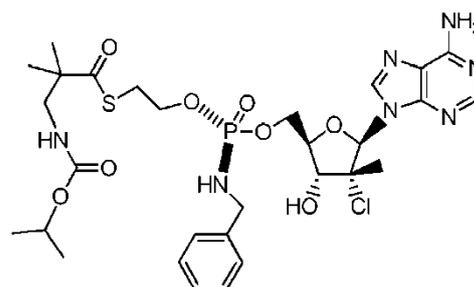
(90b)



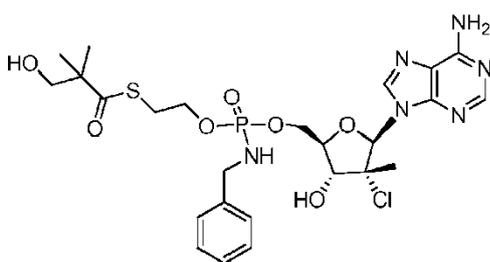
(91)



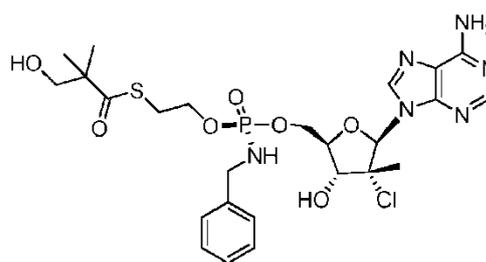
(91a)



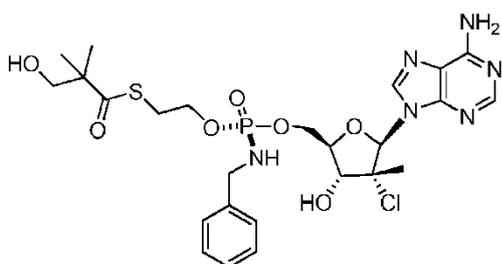
(91b)



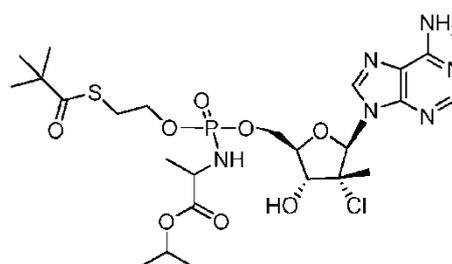
(93)



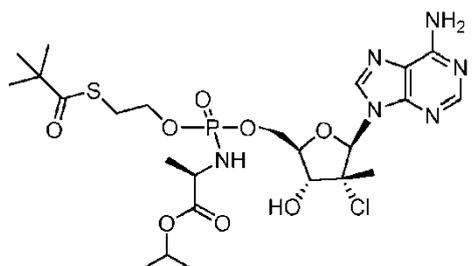
(93a)



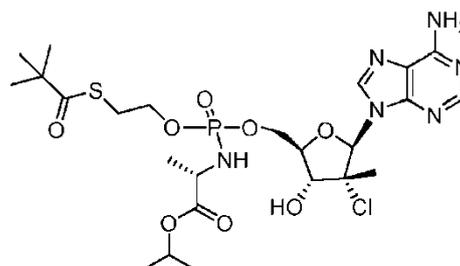
(93b)



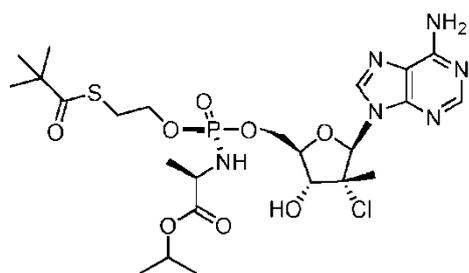
(94)



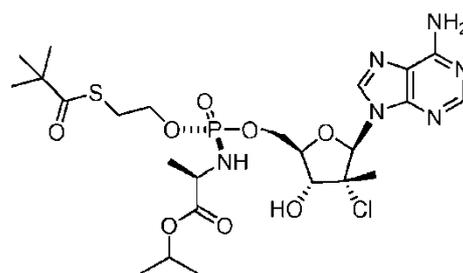
(94i)



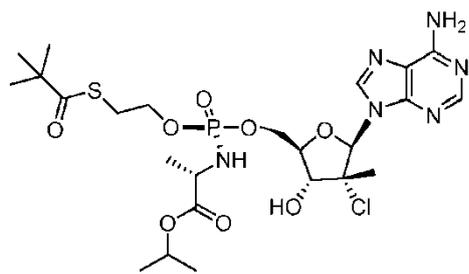
(94ii)



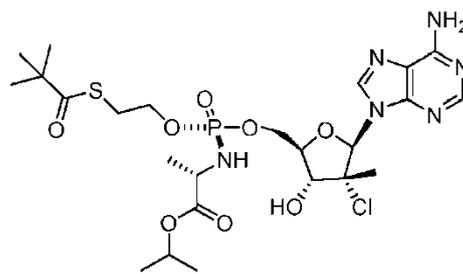
(94ia)



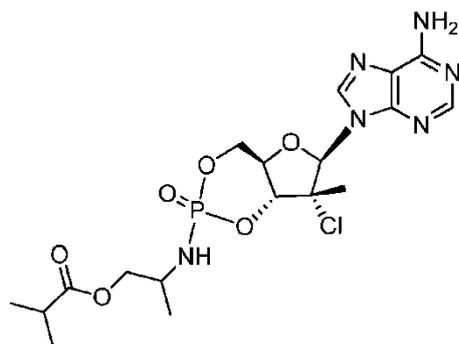
(94ib)



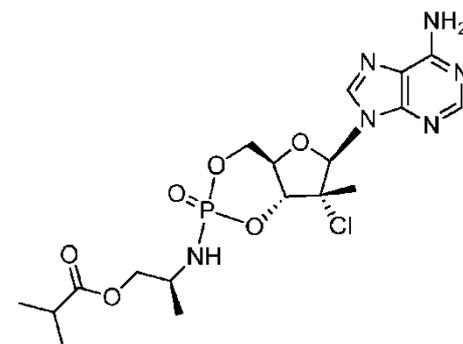
(94iia)



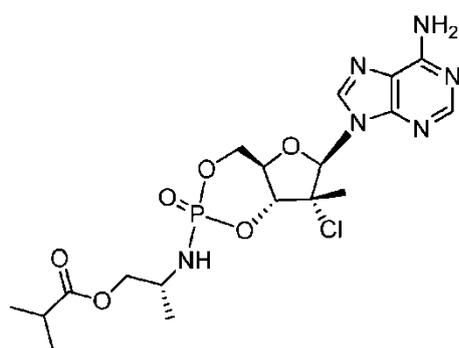
(94iib)



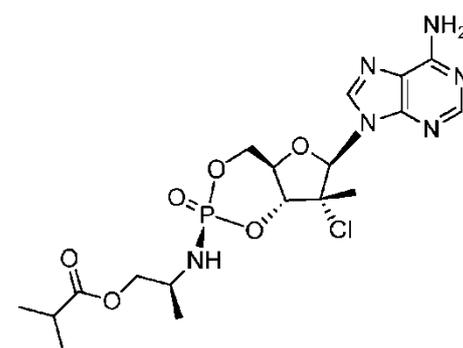
(95)



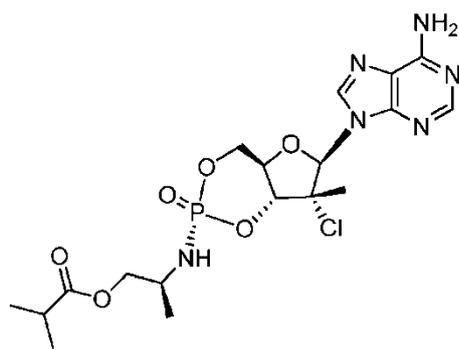
(95i)



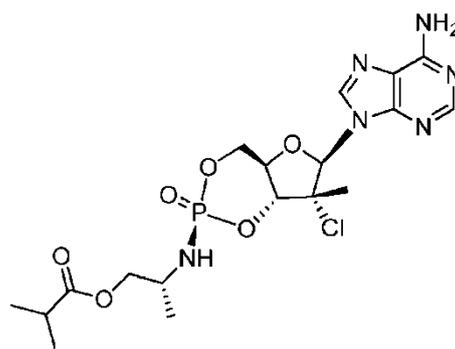
(95ii)



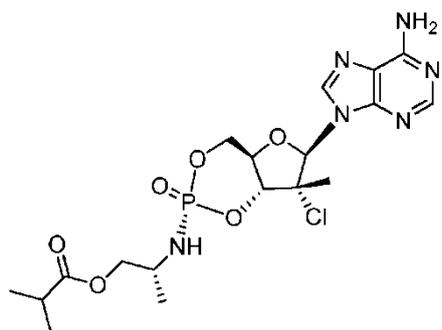
(95ia)



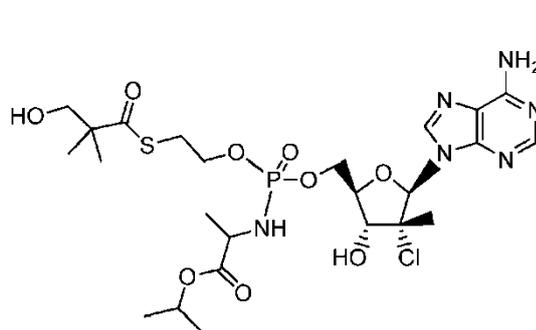
(95ib)



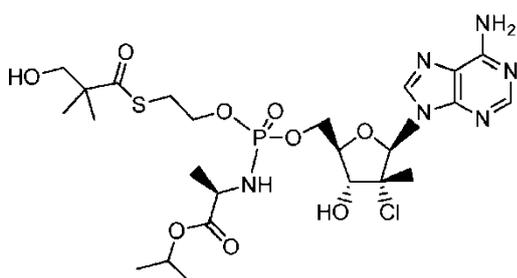
(95iia)



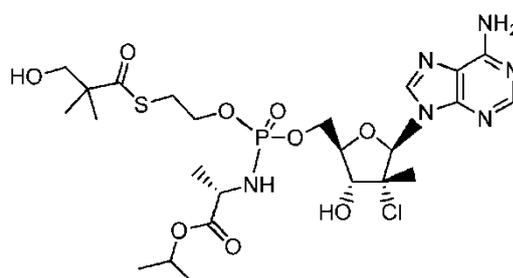
(95iib)



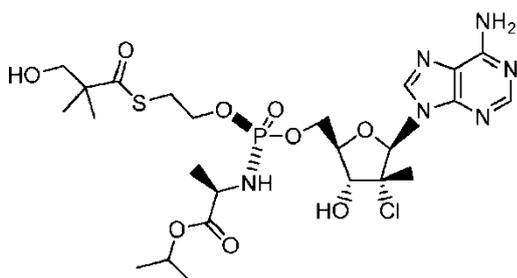
(96)



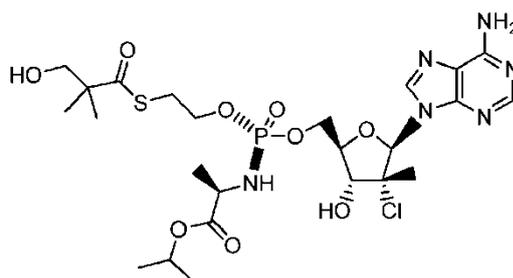
(96i)



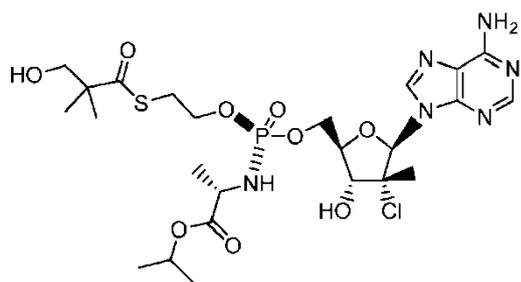
(96ii)



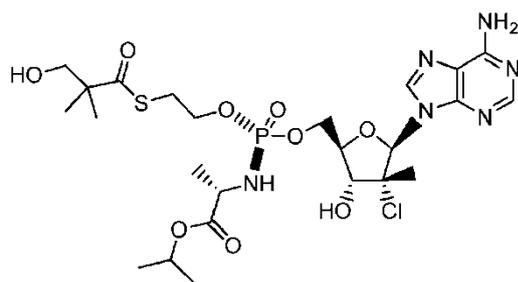
(96ia)



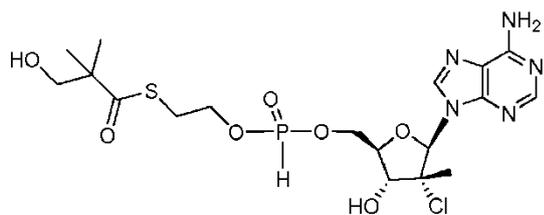
(96ib)



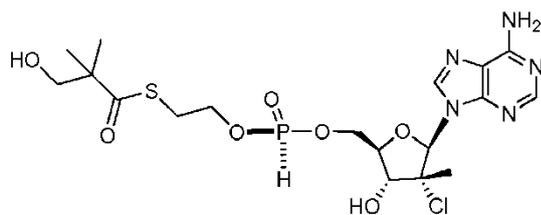
(96iia)



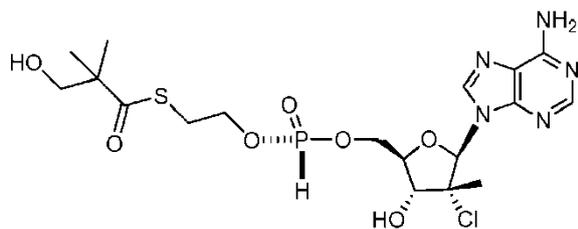
(96iib)



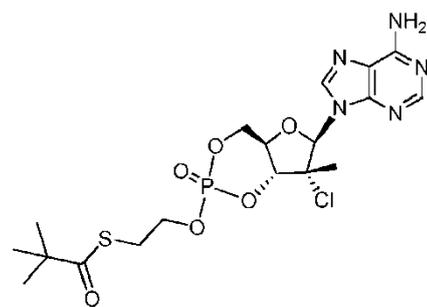
(98)



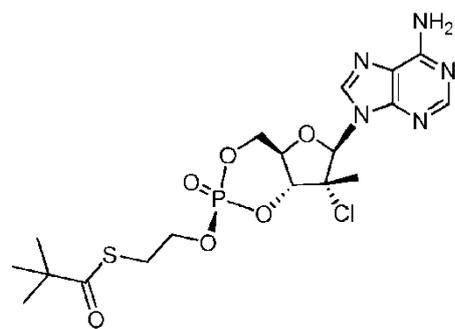
(98a)



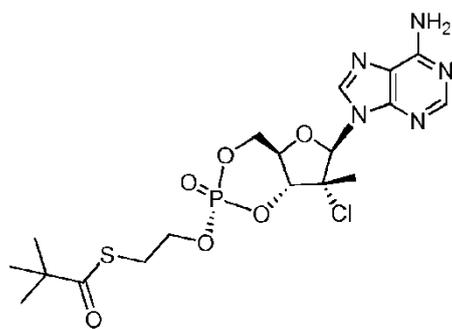
(98b)



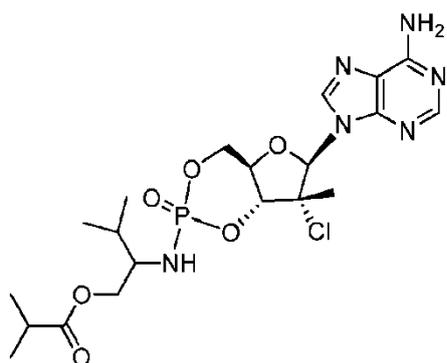
(100)



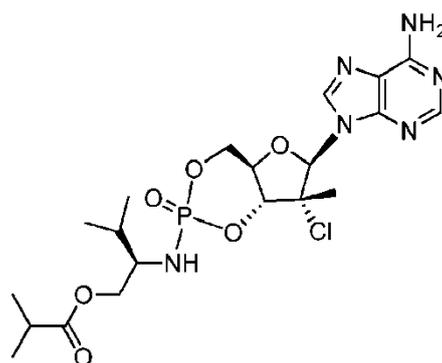
(100a)



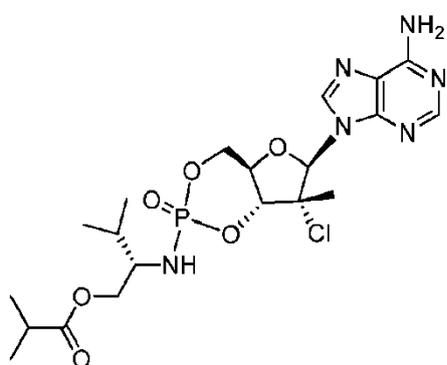
(100b)



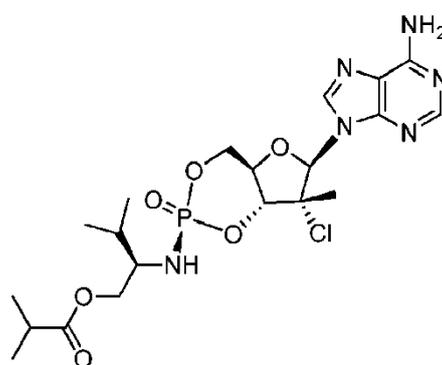
(104)



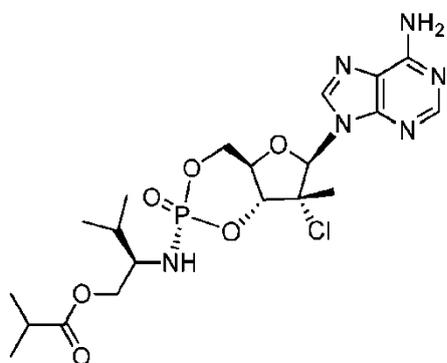
(104i)



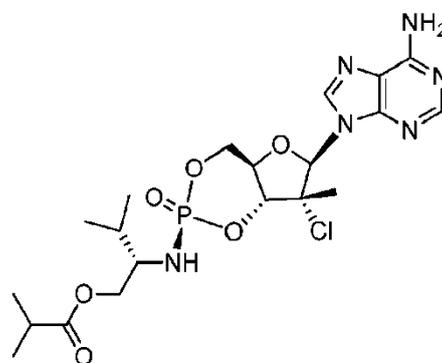
(104ii)



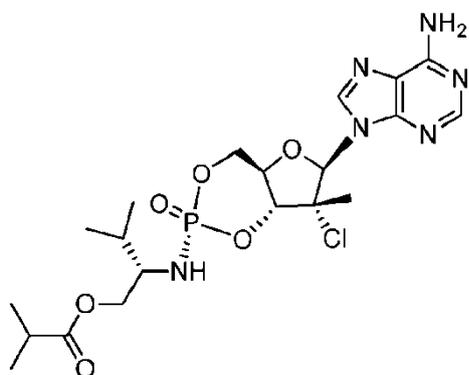
(104ia)



(104ib)



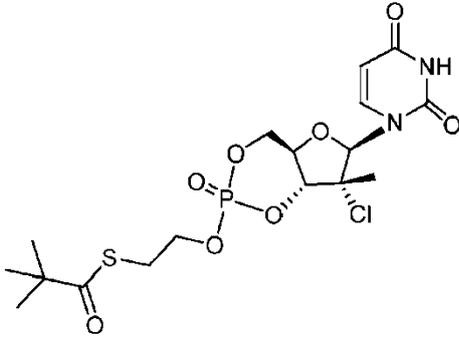
(104iia)



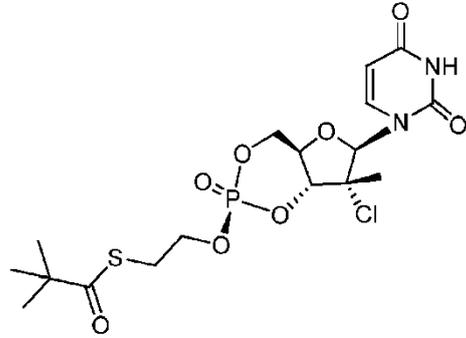
(104iib);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

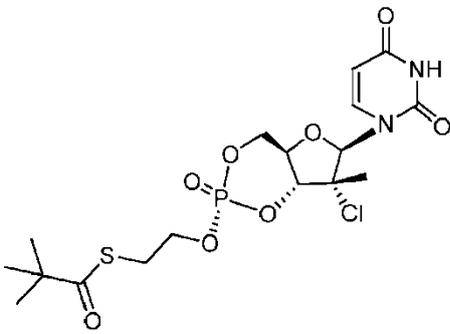
Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 201-213iib:



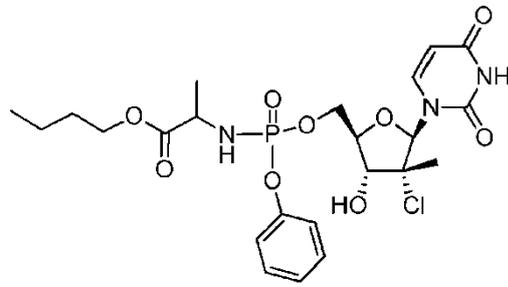
(201)



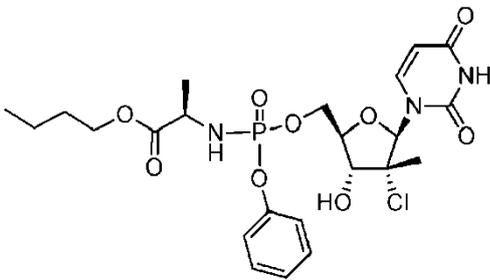
(201a)



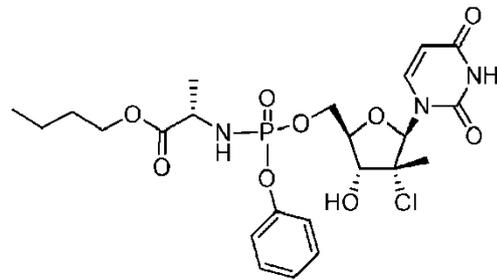
(201b)



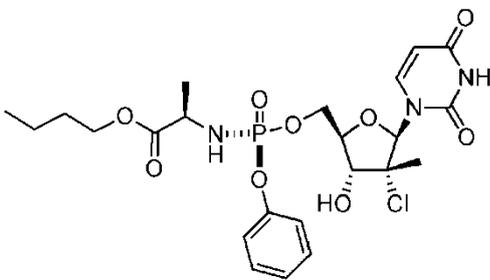
(202)



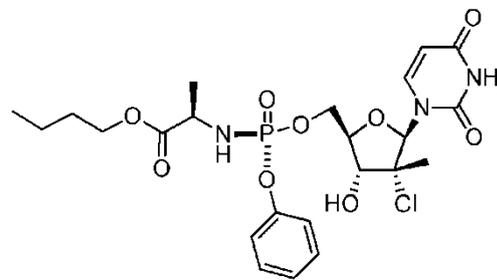
(202i)



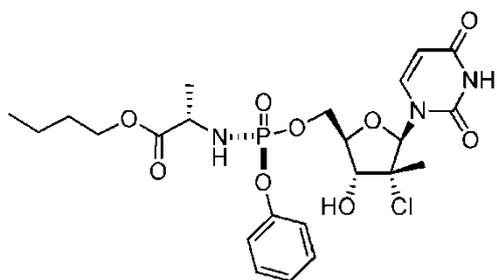
(202ii)



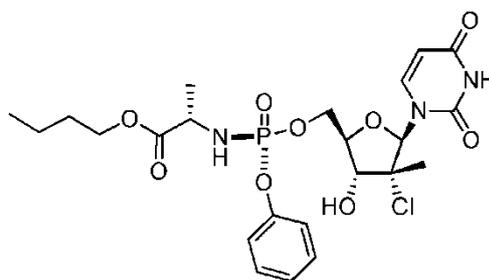
(202ia)



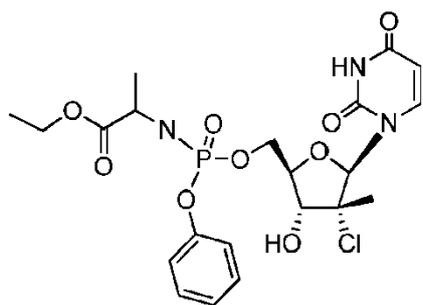
(202ib)



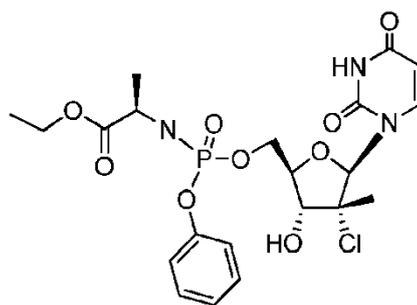
(202iia)



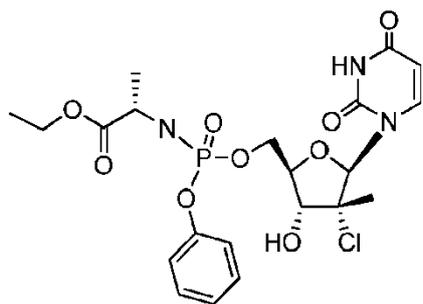
(202iib)



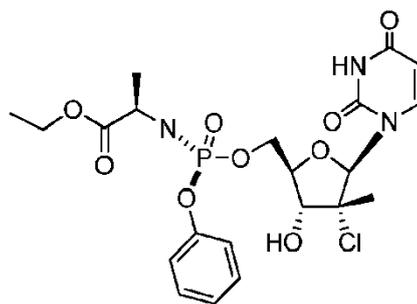
(203)



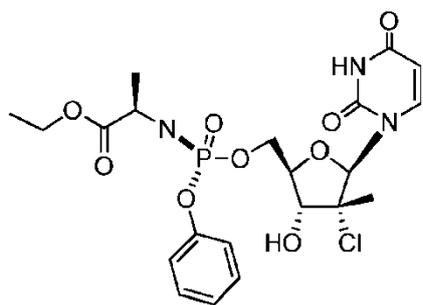
(203i)



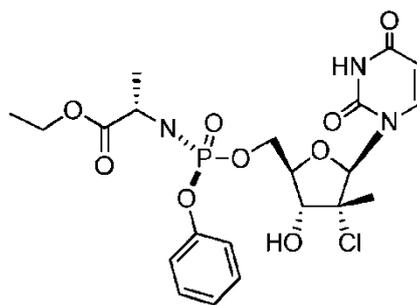
(203ii)



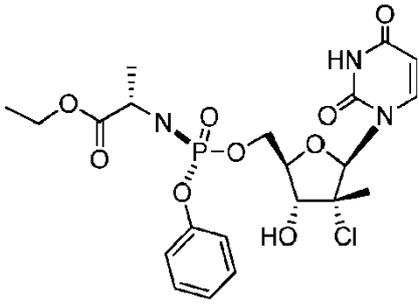
(203ia)



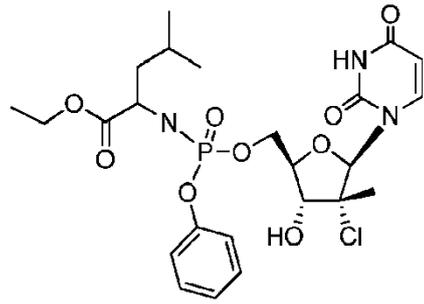
(203ib)



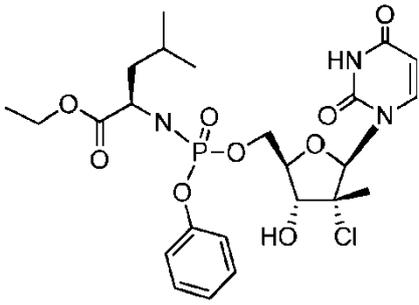
(203iia)



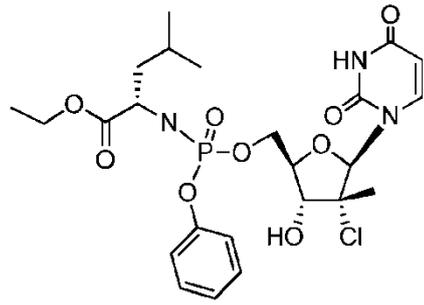
(203iib)



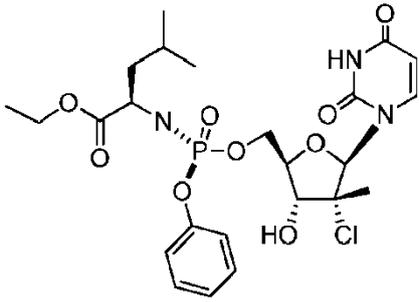
(204)



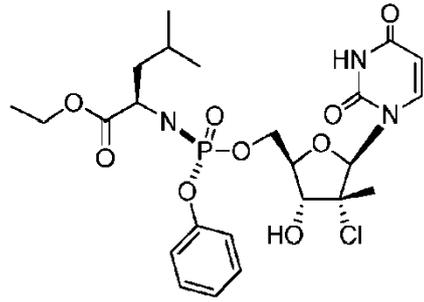
(204i)



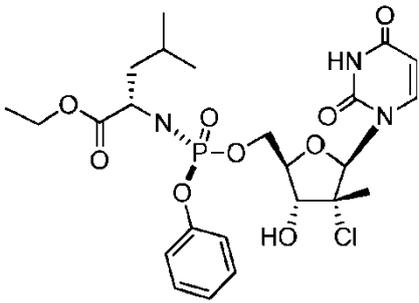
(204ii)



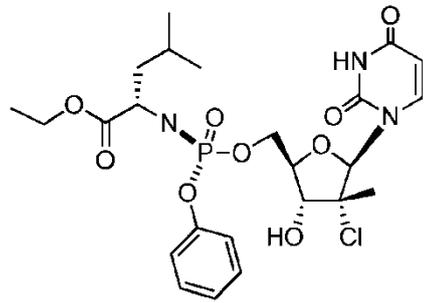
(204ia)



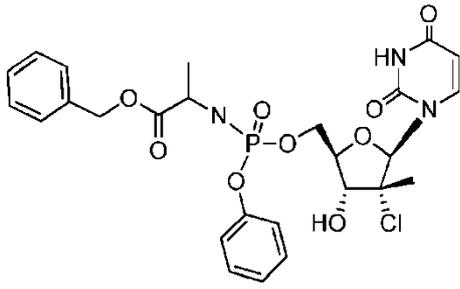
(204ib)



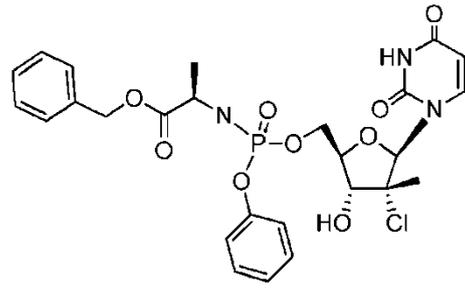
(204iia)



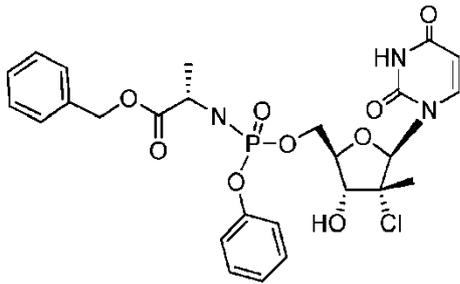
(204iib)



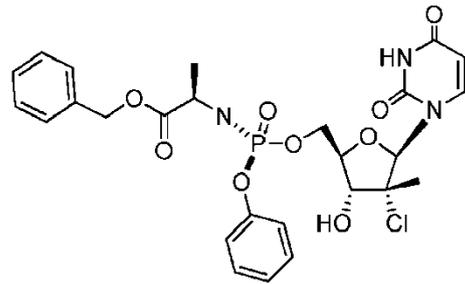
(205)



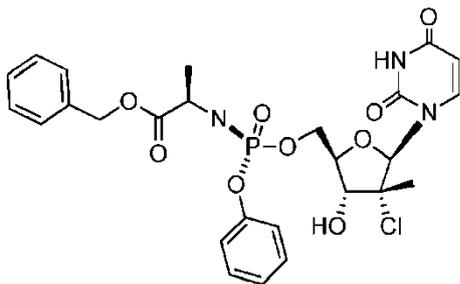
(205i)



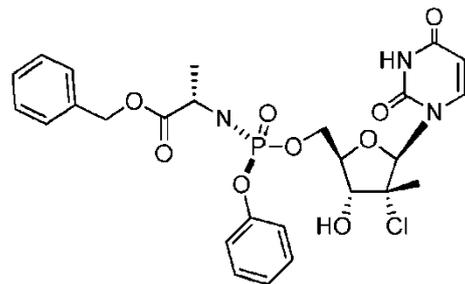
(205ii)



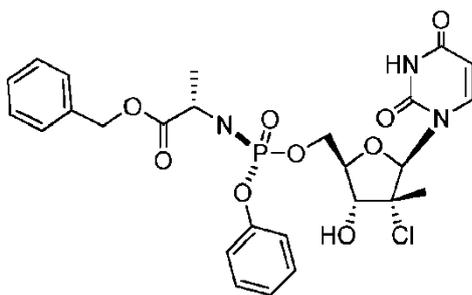
(205ia)



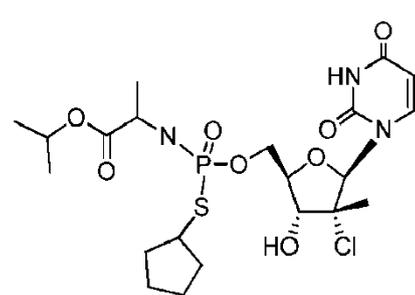
(205ib)



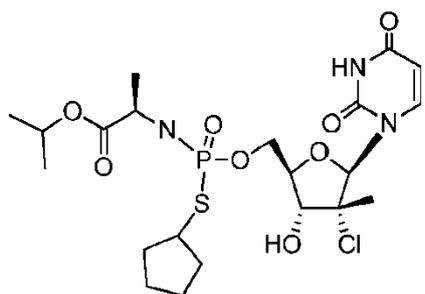
(205iia)



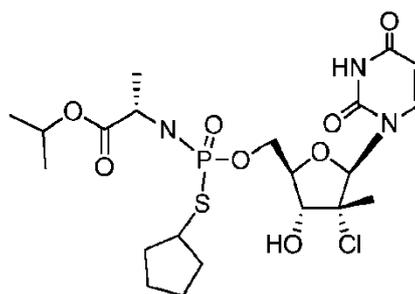
(205iib)



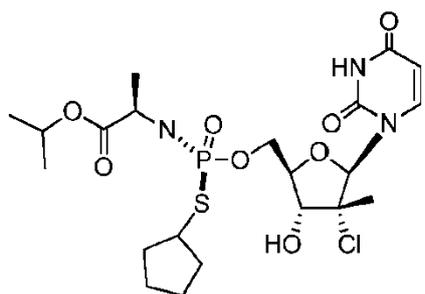
(206)



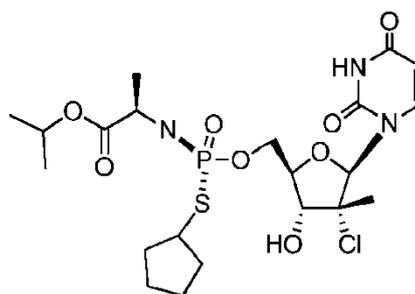
(206i)



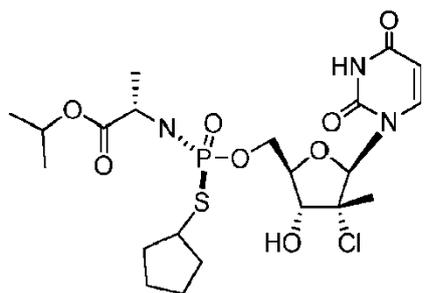
(206ii)



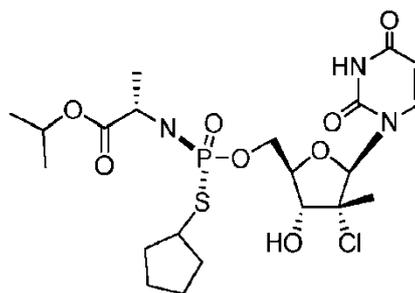
(206ia)



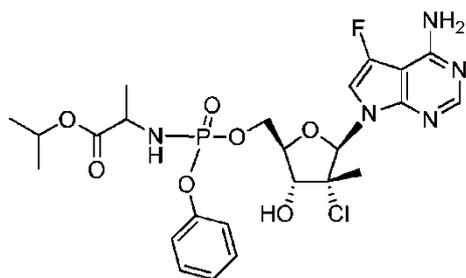
(206ib)



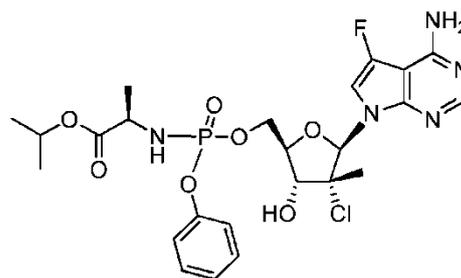
(206iia)



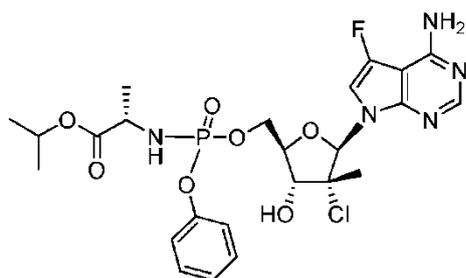
(206iib)



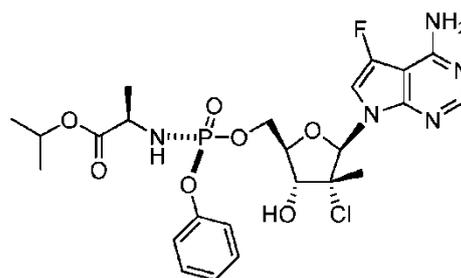
(207)



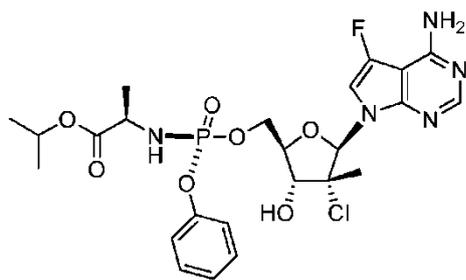
(207i)



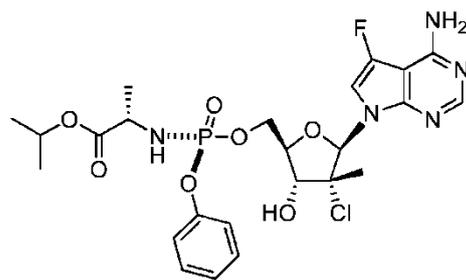
(207ii)



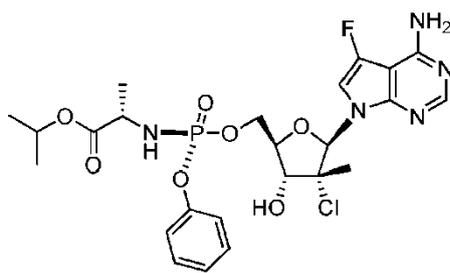
(207ia)



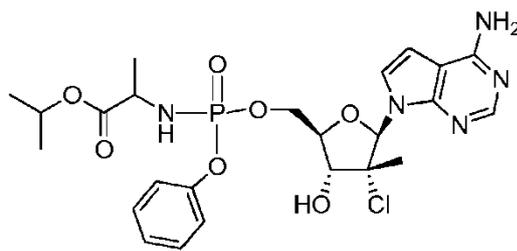
(207ib)



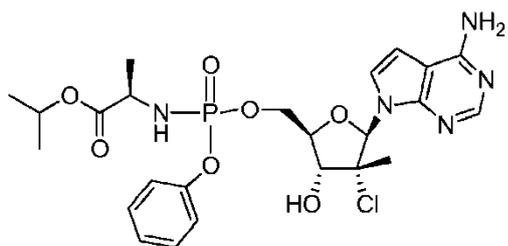
(207iia)



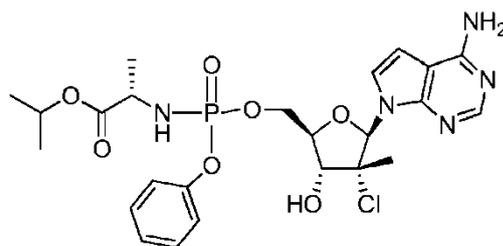
(207iib)



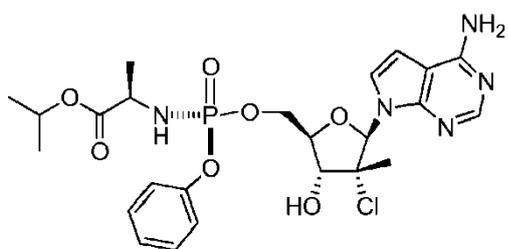
(208)



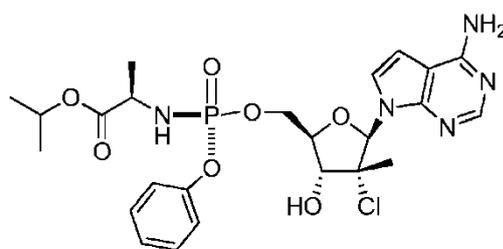
(208i)



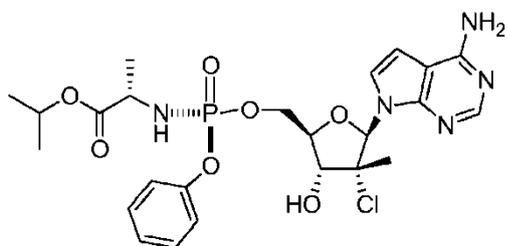
(208ii)



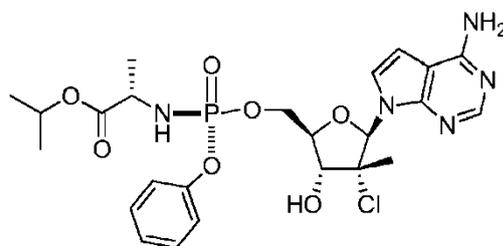
(208ia)



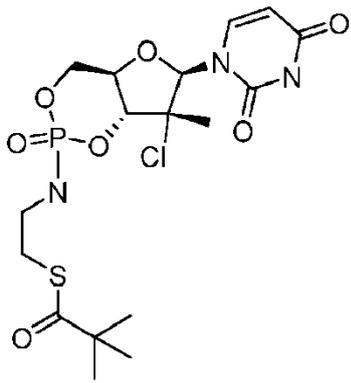
(208ib)



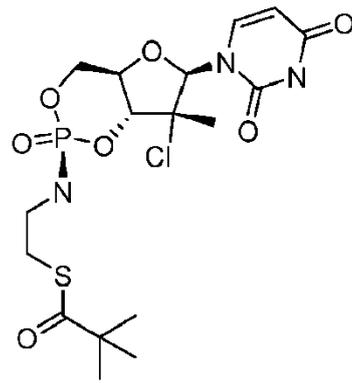
(208iia)



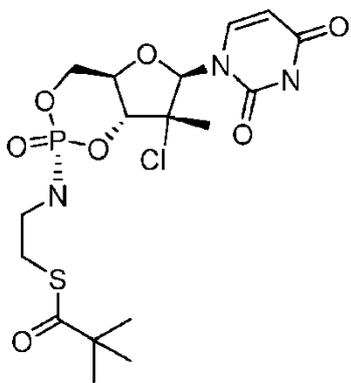
(208iib)



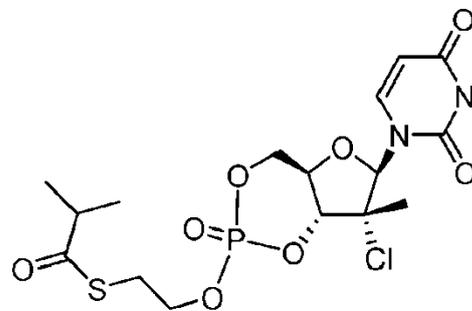
(209)



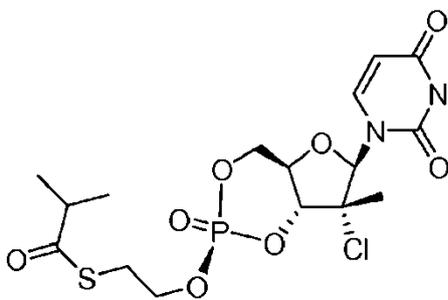
(209i)



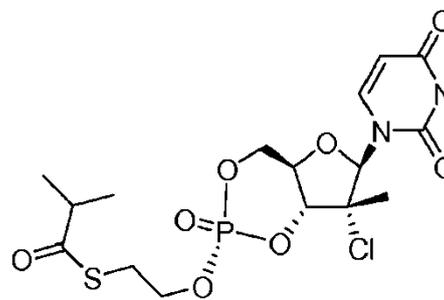
(209ii)



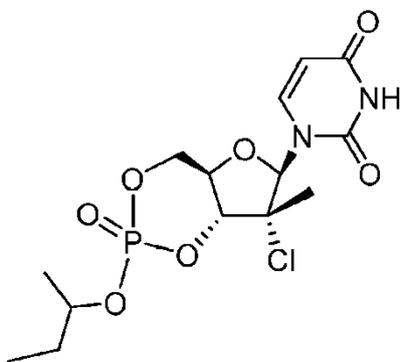
(210)



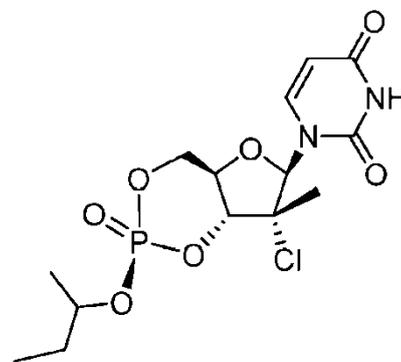
(210i)



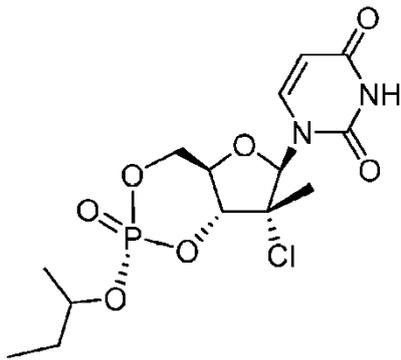
(210ii)



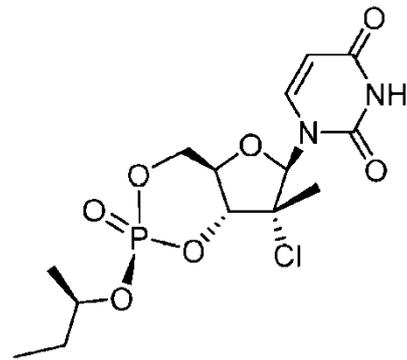
(211)



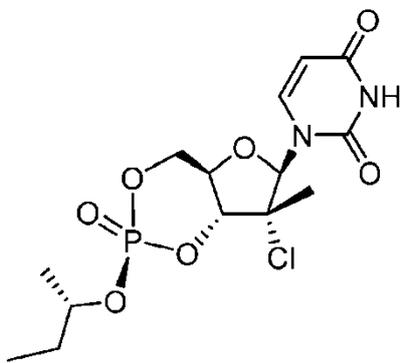
(211i)



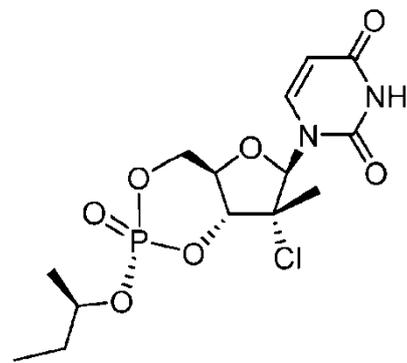
(211ii)



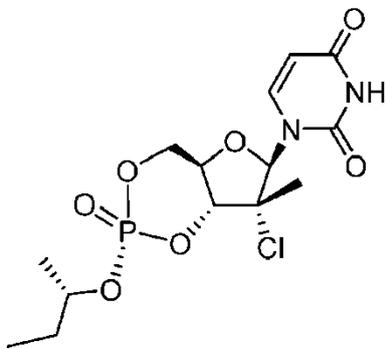
(211ia)



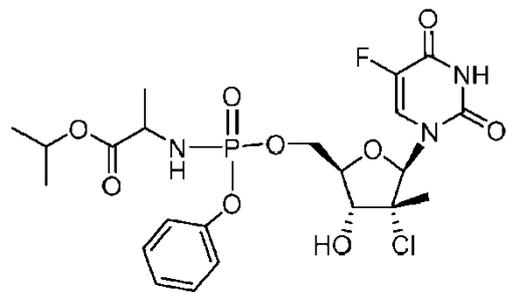
(211ib)



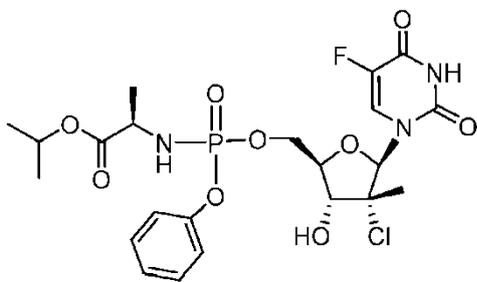
(211iia)



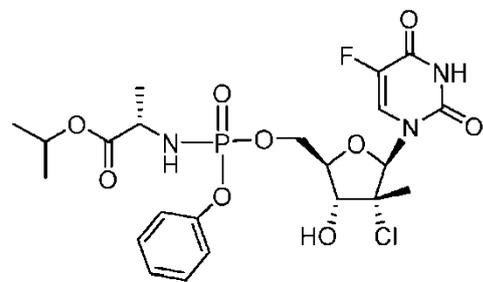
(211iib)



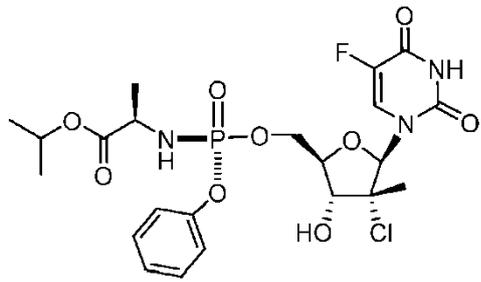
(212)



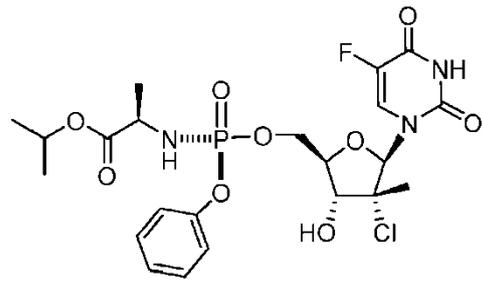
(212i)



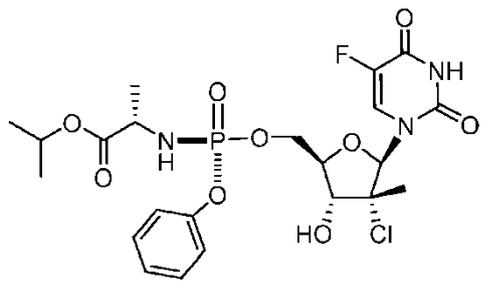
(212ii)



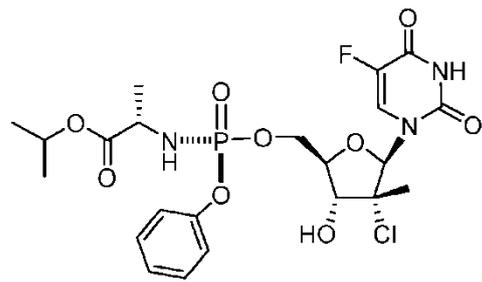
(212ia)



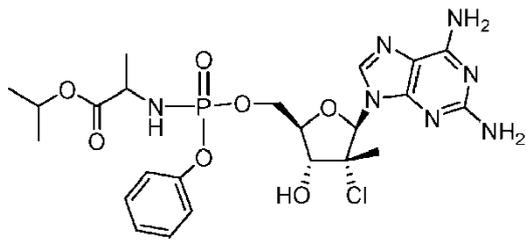
(212bi)



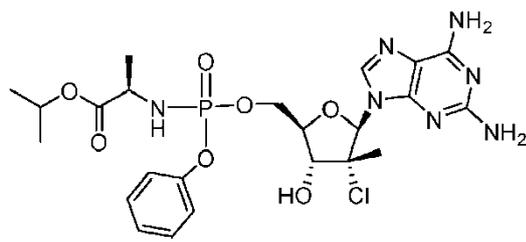
(212iia)



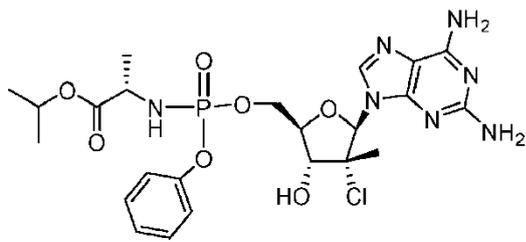
(212iib)



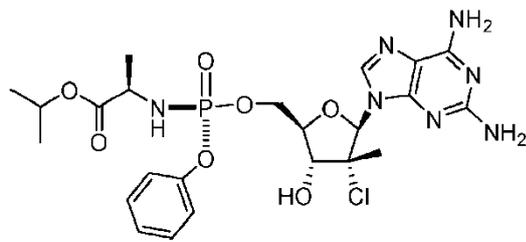
(213)



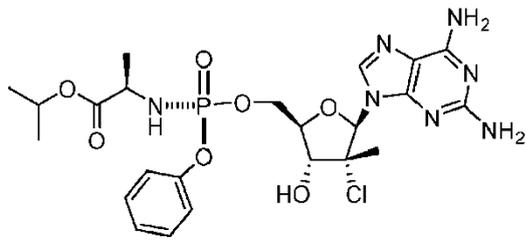
(213i)



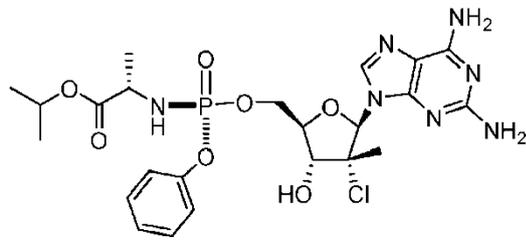
(213ii)



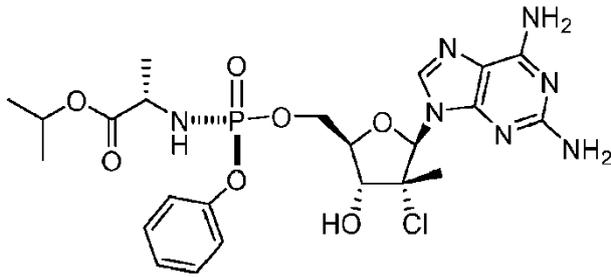
(213ia)



(213ib)



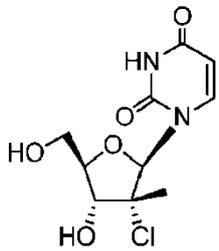
(213iia)



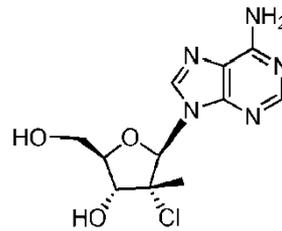
(213iib);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

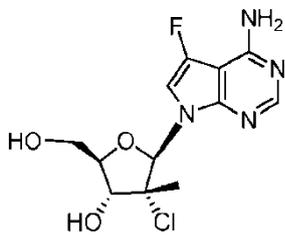
Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 301-315:



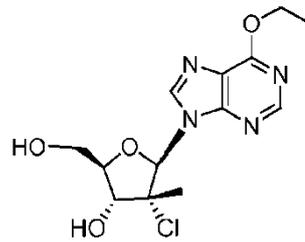
(301)



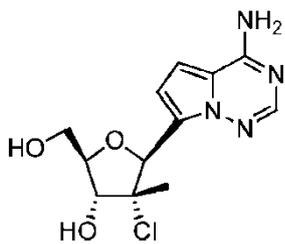
(302)



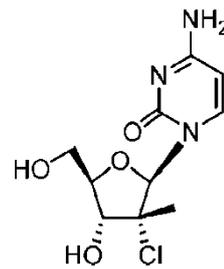
(303)



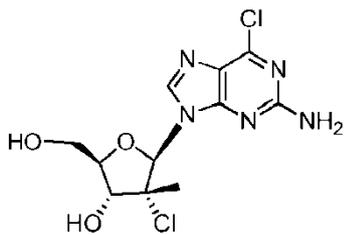
(304)



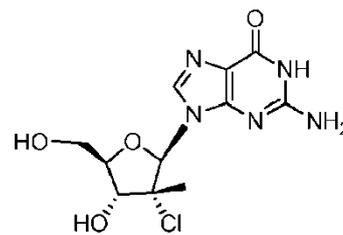
(305)



(306)

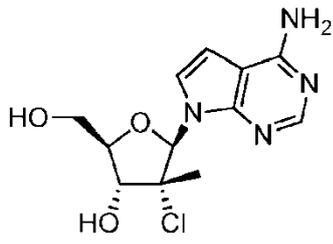


(307)

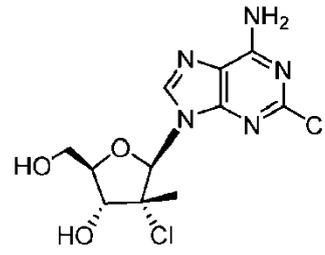


(308)

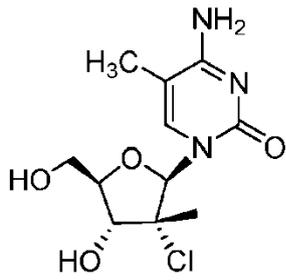
5



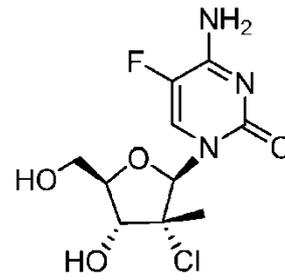
(309)



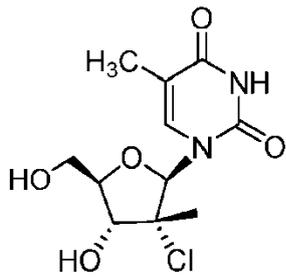
(310)



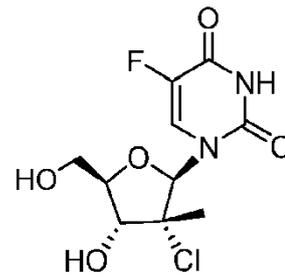
(311)



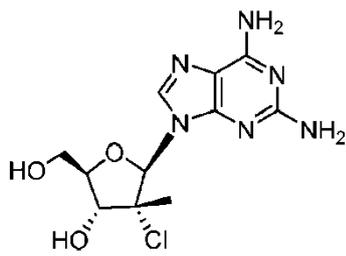
(312)



(313)



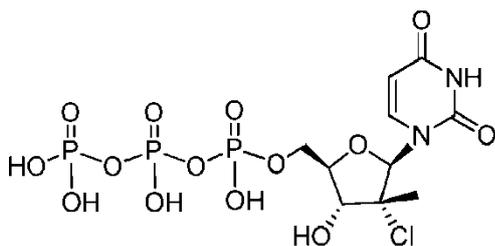
(314)



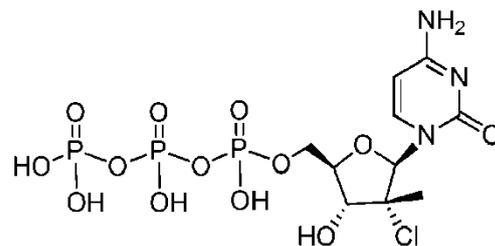
(315);

5 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

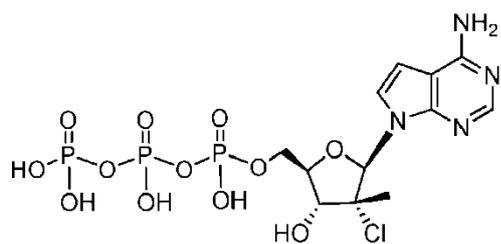
Se proporcionan aquí compuestos según cualquiera de las Fórmulas 401-415:



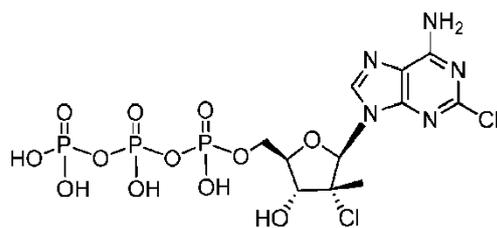
(401)



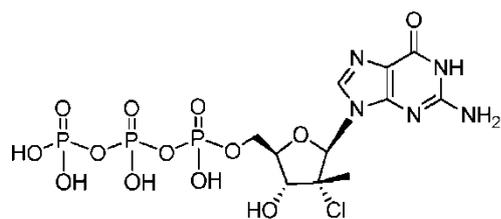
(402)



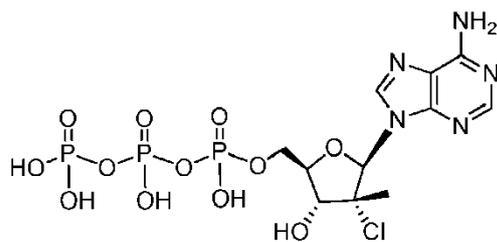
(403)



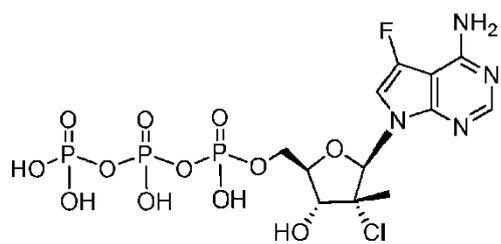
(404)



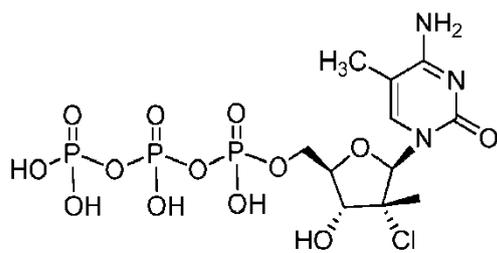
(405)



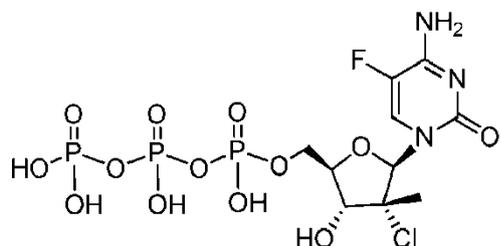
(406)



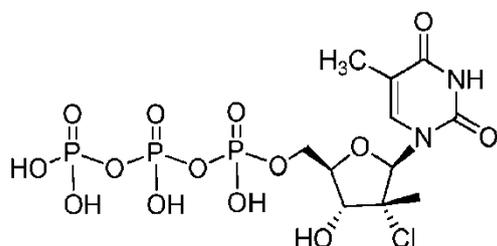
(407)



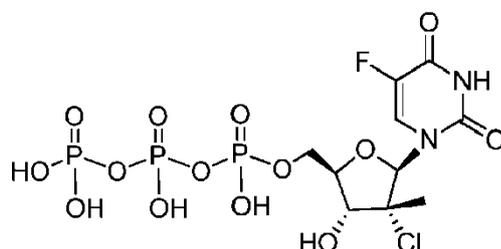
(408)



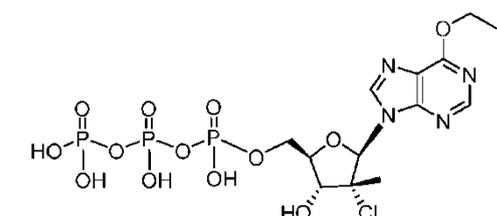
(409)



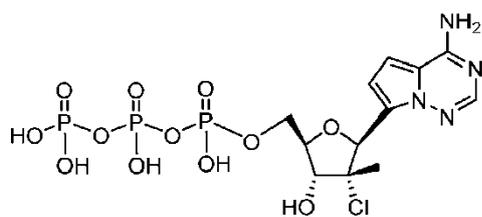
(410)



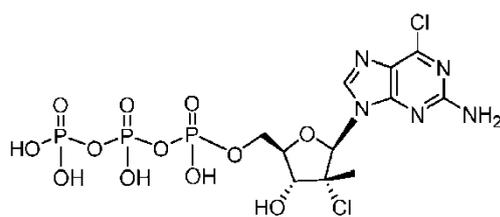
(411)



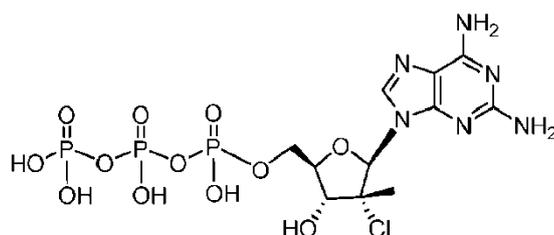
(412)



(413)



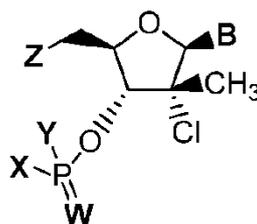
(414)



(415);

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con la Fórmula (i):

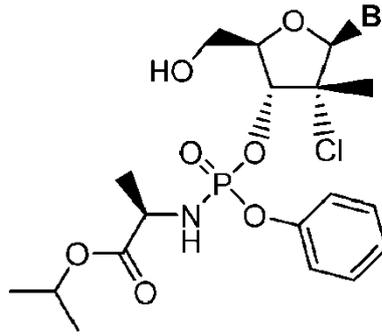


(i)

- 10 o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que: B es una nucleobase; W es O o S; uno de X e Y es hidrógeno, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo, y el otro de X e Y es $-OR^1$; Z es $-OH$; o, como alternativa, Z e Y se unen para formar un anillo heterocíclico de seis miembros en donde Z e Y juntos representan un solo $-O-$ divalente, y X es $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, un residuo de aminoácido unido a O, un aminoalcohol unido a N o un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo; cada R^1 es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y cada R^2 es independientemente hidrógeno o alquilo. Se proporciona un compuesto de Fórmula (i) en la que W es O. Se proporciona un compuesto de Fórmula (i) en la que W es S.

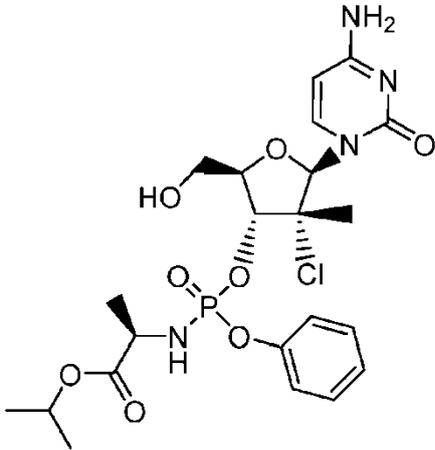
- 15 Se proporcionan en el presente documento compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(XX) o (i) en las que X es un residuo de aminoácido unido a O, o un éster del mismo. Se proporcionan en el presente documento compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(XX) o (i) en las que X es un residuo de aminoácido de serina o tirosina unido a O, o un éster del mismo. Se proporcionan en el presente documento compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(XX) o (i) en las que X es un residuo de aminoácido unido a N, o un éster del mismo. Se proporcionan en el presente documento compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(XX) o (i) en las que X es un residuo de L-aminoácido unido a N, o un éster del mismo. Se proporcionan en el presente documento compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I)-(XX) o (i) en las que X es un residuo de D-aminoácido unido a N, o un éster del mismo.

Se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula (ii):

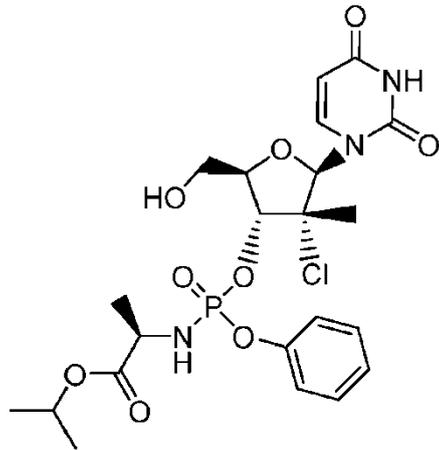


(iia)

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde B es como se describe en el contexto de la Fórmula (i). También se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (iiaA)-(iiaH):

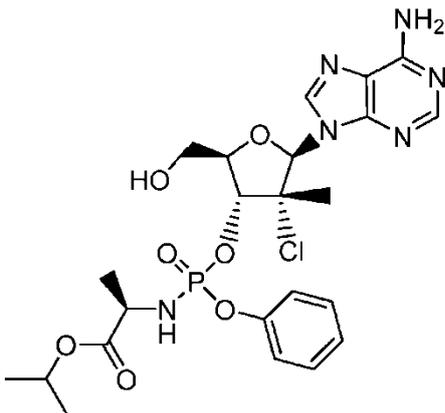


(iiaA)

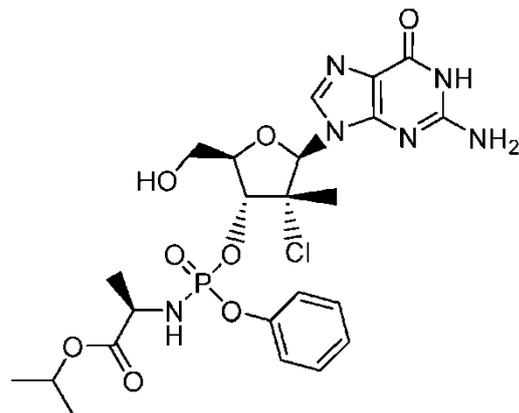


(iiaB)

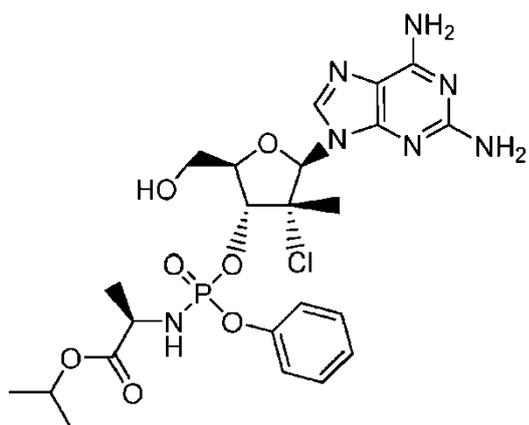
5



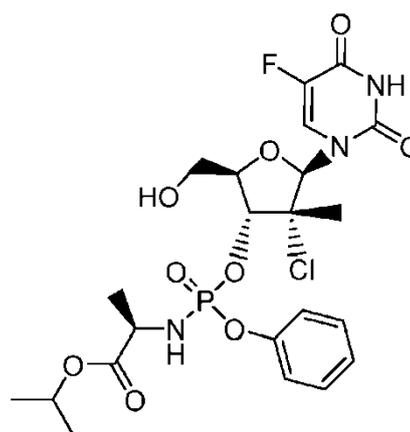
(iiaC)



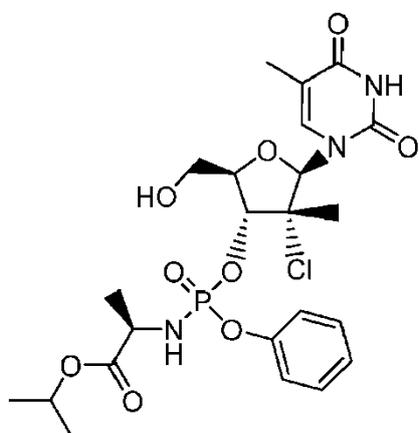
(iiaD)



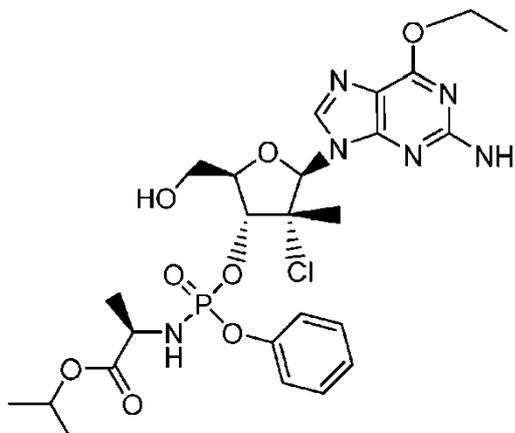
(iiaE)



(iiaF)



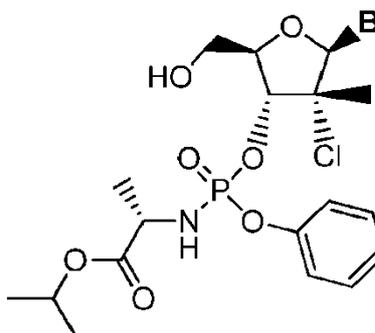
(iiaG)



(iiaH);

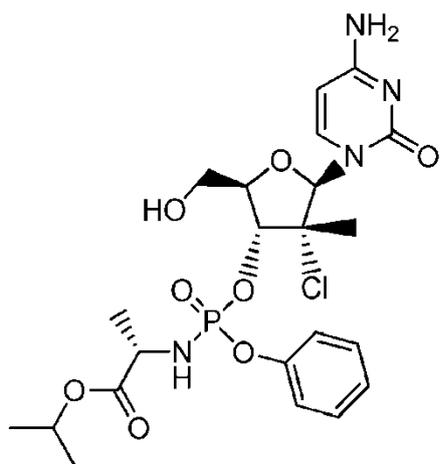
o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se proporciona un compuesto de Fórmula (iiB).

- 5 Se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula (iiB):

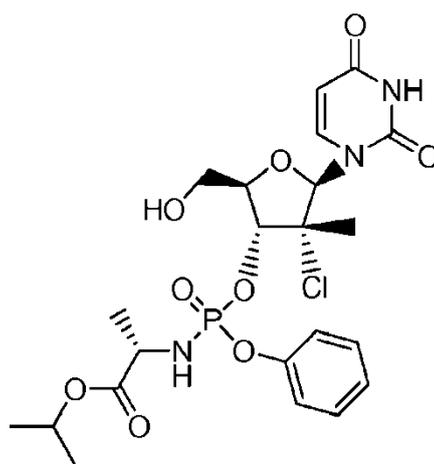


(iiB)

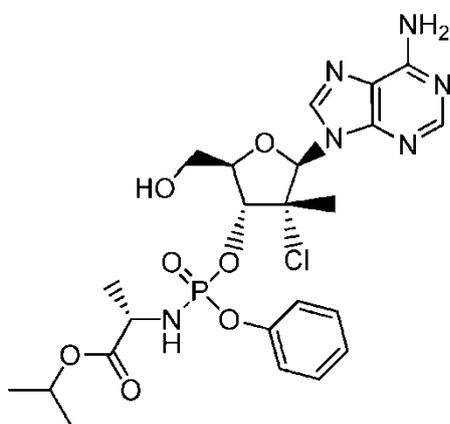
o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde B es como se describe en el contexto de la Fórmula (i). También se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (iiA)-(iiH):



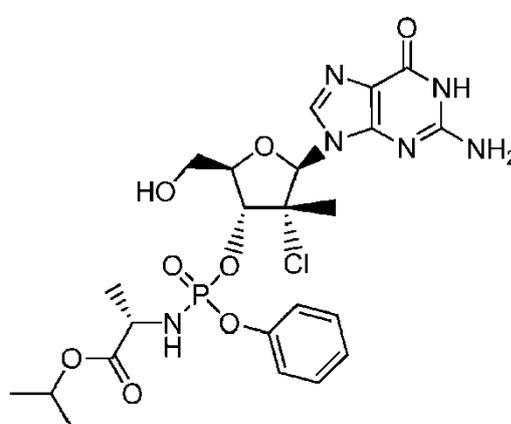
(iibA)



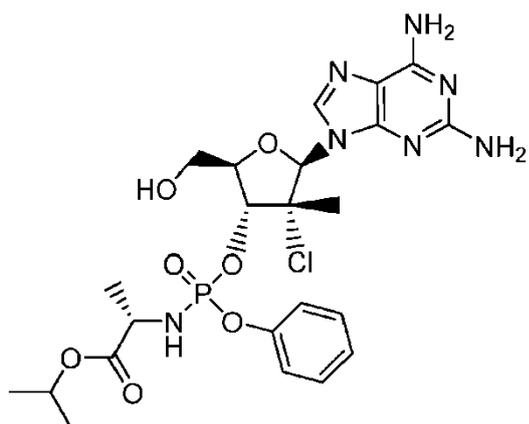
(iibB)



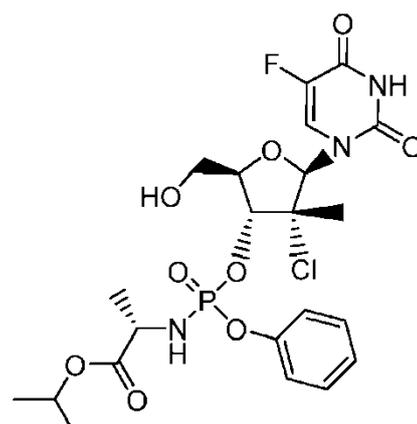
(iibC)



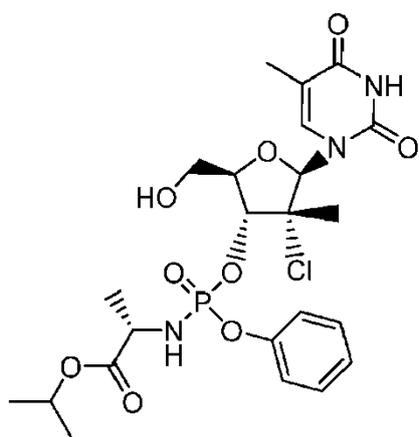
(iibD)



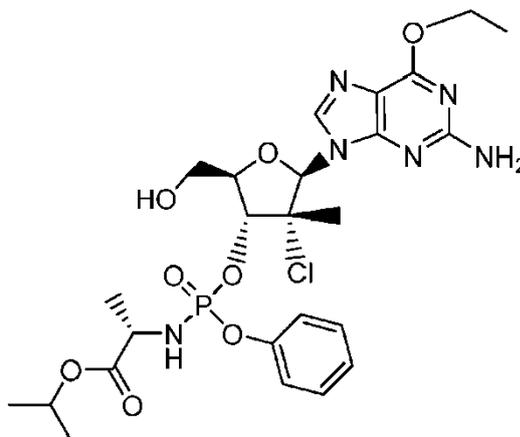
(iibE)



(iibF)



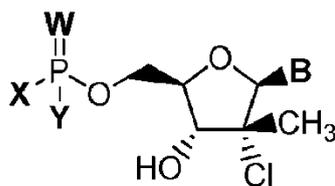
(iibG)



(iibH)

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se proporciona un compuesto de Fórmula (iiB).

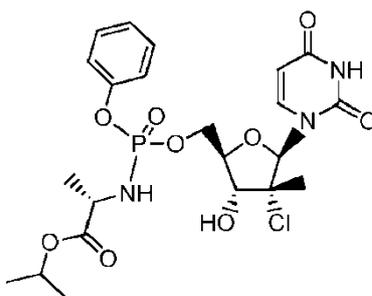
En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula III:



(III);

o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde W es O; B es uracilo; X es un éster de aminoácido unido a N; e Y es -OR¹ y R¹ es fenilo.

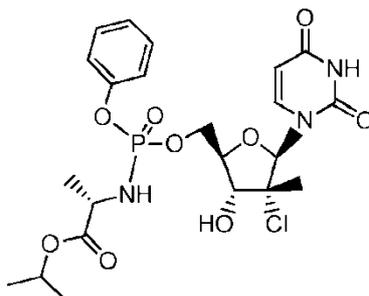
Preferiblemente, el compuesto de Fórmula III está de acuerdo con la estructura:



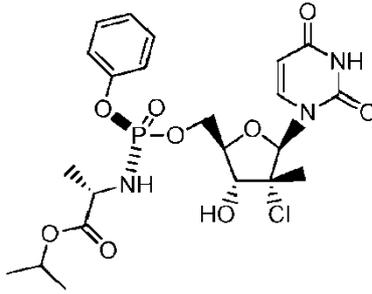
10

o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III está de acuerdo con la estructura:

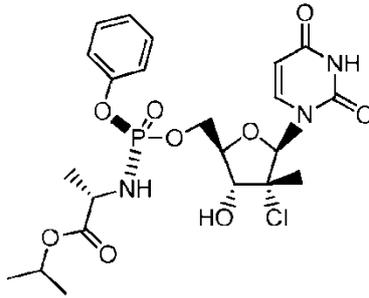


Preferiblemente, el compuesto de Fórmula III está de acuerdo con la estructura:

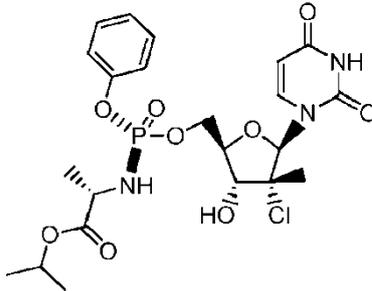


o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III está de acuerdo con la estructura:

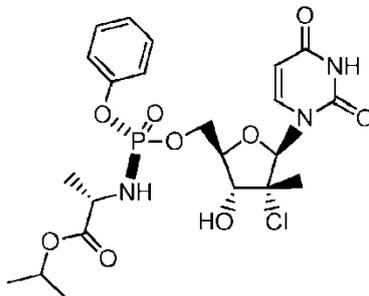


5 Preferiblemente, el compuesto de Fórmula III está de acuerdo con la estructura:

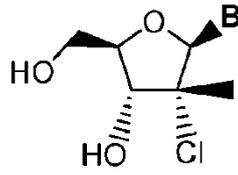


o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III es de acuerdo con la estructura:

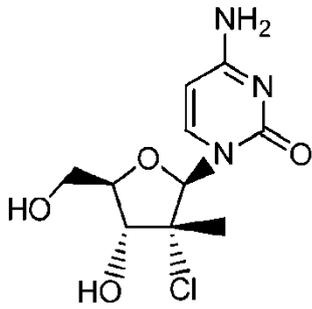


10 Se proporcionan aquí compuestos de acuerdo con la Fórmula (iii) para uso en el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae*, tales como infección por VHC:

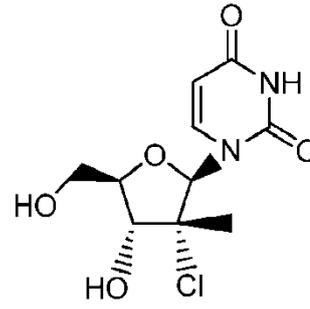


(iii)

o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde B es como se describe en el contexto de la Fórmula (i). También se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (iiiA)-(iiiH):

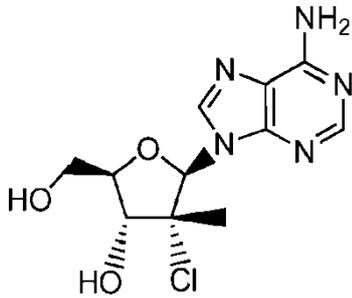


(iiiA)

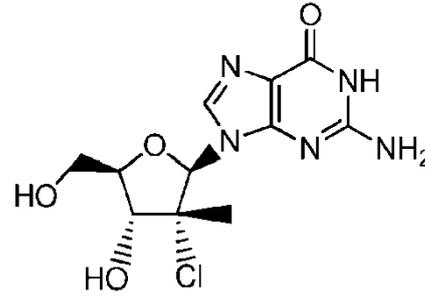


(iiiB)

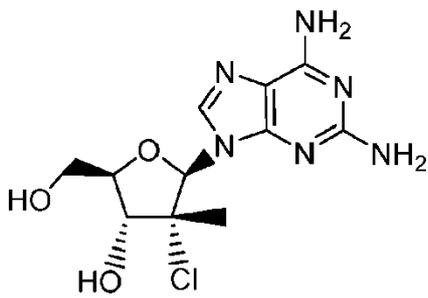
5



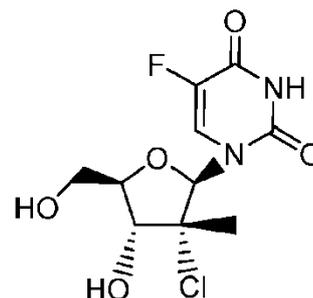
(iiiC)



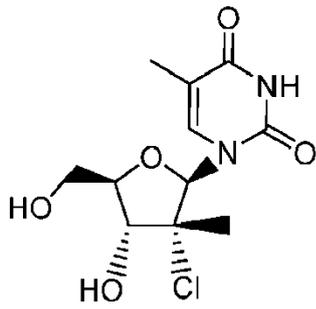
(iiiD)



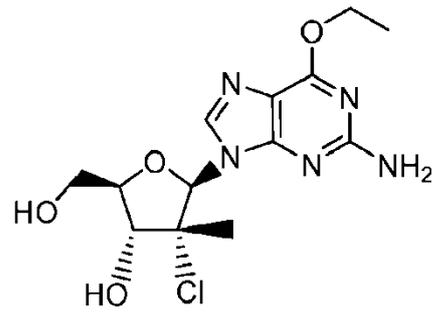
(iiiE)



(iiiF)



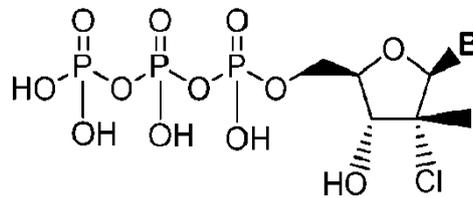
(iiiG)



(iiiH);

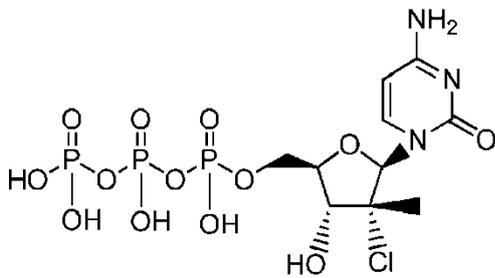
o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se proporciona un compuesto de Fórmula (iiiB).

5 Se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula (iv) para uso en el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae*, tales como infección por VHC:

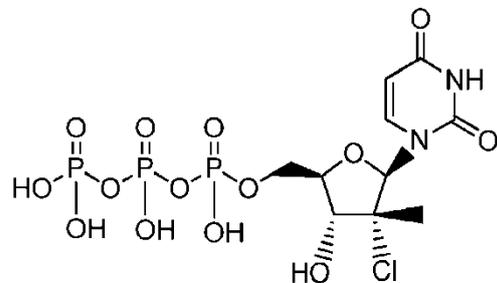


(iv)

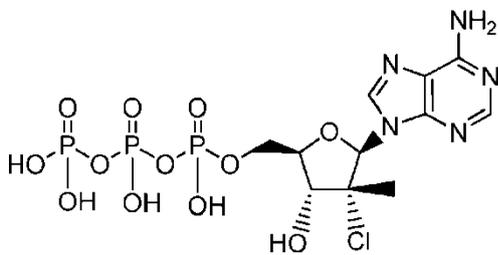
o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde B es como se describe en el contexto de la Fórmula (i). Se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (ivA)-(ivH):



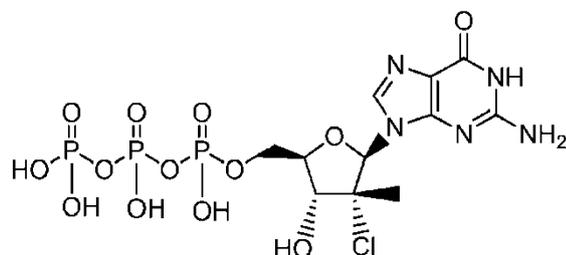
(ivA)



(ivB)

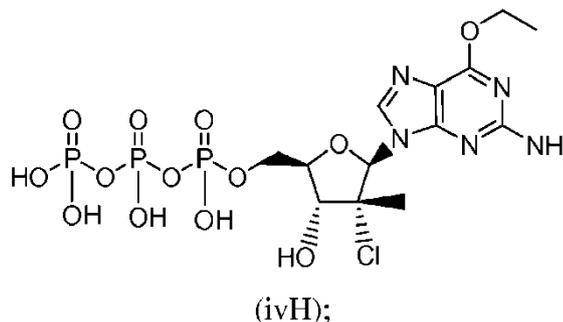
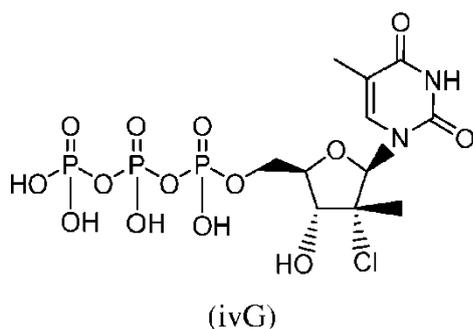
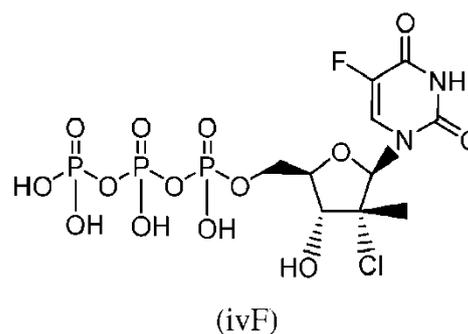
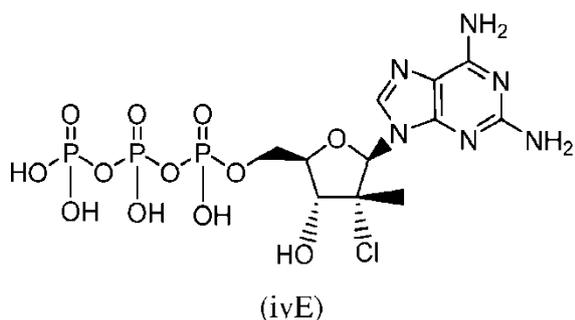


(ivC)



(ivD)

10



o una sal, solvato, forma estereoisomérica, forma tautomérica, monofosfato, difosfato, trifosfato o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se proporciona un compuesto de Fórmula (ivB).

5 Se describen en el presente documento:

(a) compuestos como se describen en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, y sales farmacéuticamente aceptables composiciones de los mismos;

10 (b) compuestos como se describen en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, y sales farmacéuticamente aceptables composiciones de los mismos para usar en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno hepático que incluye la infección por *Flaviviridae*, especialmente en individuos diagnosticados que tienen una infección por *Flaviviridae* o que están en riesgo de infectarse por hepatitis C;

15 (c) procesos para la preparación de compuestos como se describen en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415 o i-ivH, como se describe con más detalle en otra parte del presente documento;

(d) formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415 o i-ivH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

20 (e) formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415 o i-ivH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes anti-VHC efectivos, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

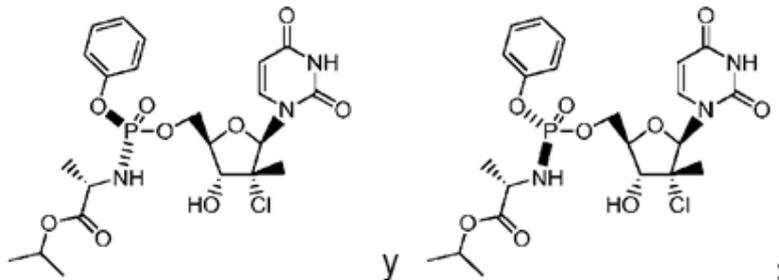
25 (f) un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un huésped infectado con *Flaviviridae* que incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, su sal o composición farmacéuticamente aceptable; o

30 (g) un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un huésped infectado con *Flaviviridae* que incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, su sal o composición farmacéuticamente aceptable en combinación y/o alternancia con uno o más agentes anti-VHC efectivos.

De acuerdo con un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

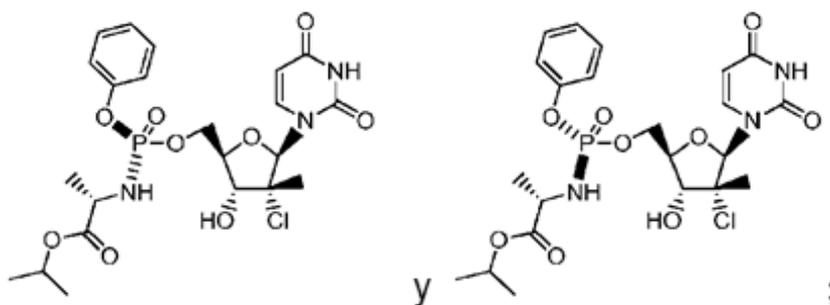
Preferiblemente, la composición proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto para tratar un humano infectado con HCV.

Preferiblemente, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



- 5 o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; dicho compuesto es un enantiómero designado y dicha composición está sustancialmente libre de estereoisómeros de dicho enantiómero designado.

Más preferiblemente, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



- 10 y dicha composición está sustancialmente libre de estereoisómeros de dicho enantiómero designado.

De acuerdo con un tercer aspecto, se proporciona un compuesto o una sal, solvato, tautómero o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el primer aspecto, o composición de acuerdo con el segundo aspecto, para uso como medicamento.

- 15 De acuerdo con un cuarto aspecto, se proporciona un compuesto o una sal, solvato, tautómero o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el primer aspecto, o composición de acuerdo con el segundo aspecto, para usar en el tratamiento de un humano infectado con un virus de hepatitis C.

- 20 Preferiblemente, el compuesto o composición se administra en combinación o alternancia con un segundo agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en un interferón, un análogo de nucleótido, un inhibidor de polimerasa, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor de NS5A, un inhibidor de entrada, un inhibidor de la polimerasa no nucleósido, un inhibidor inmune de ciclosporina, un antagonista de NS4A, un inhibidor de unión de ARN de NS4B, un inhibidor de ARNm de ácido nucleico bloqueado, un inhibidor de ciclofilina, o una combinación de los mismos.

Más preferiblemente, el segundo agente antiviral es un inhibidor de proteasa NS3 o un inhibidor de NS5A.

Compuestos ópticamente activos

- 25 Se aprecia que los compuestos proporcionados en el presente documento tienen varios centros quirales y pueden existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que cualquier forma racémica, ópticamente activa, diastereomérica, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto proporcionado en el presente documento, que posee las propiedades útiles descritas en el presente documento puede estar dentro del alcance de la invención. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).
- 30

- En particular, dado que los carbonos 1' y 4' de un nucleósido son quirales, sus sustituyentes que no son hidrógeno (la base y los grupos CHOR, respectivamente) pueden ser cis (en el mismo lado) o trans (en lados opuestos) con respecto al sistema del anillo de azúcar. Los cuatro isómeros ópticos están representados por las siguientes configuraciones (cuando se orienta el resto de azúcar en un plano horizontal tal que el átomo de oxígeno está en la parte posterior):
- 5 cis (con ambos grupos "arriba", que corresponde a la configuración de los nucleósidos β -D naturales), cis (con ambos grupos "hacia abajo", que es una configuración de β -L no natural), trans (con el sustituyente C2' "hacia arriba" y el "sustituyente C4' "hacia abajo"), y trans (con el sustituyente C2' "hacia abajo" y el sustituyente C4' "hacia arriba"). Los "D-nucleósidos" son nucleósidos cis en una configuración natural y los "L-nucleósidos" son nucleósidos cis en la configuración no natural.
- 10 De manera similar, la mayoría de los aminoácidos son quirales (designados como L o D, en los que el enantiómero L es la configuración que se produce de forma natural) y pueden existir como enantiómeros separados.
- Se conocen en la técnica ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos, e incluyen al menos los siguientes.
- 15 i) separación física de cristales: técnica mediante la cual los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica se puede usar si existen cristales de los enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos;
- ii) cristalización simultánea - una técnica mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una solución del racemato, posible solo si este último es un conglomerado en estado sólido;
- 20 iii) resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de las diferentes velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;
- iv) síntesis enzimática asimétrica - una técnica sintética mediante la cual al menos un paso de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;
- 25 v) síntesis química asimétrica - una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que se puede lograr usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- vi) separaciones de diastereómeros - una técnica mediante la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan a continuación mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina posteriormente para obtener el enantiómero deseado;
- 30 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden - una técnica mediante la cual los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en la solución del diastereómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal manera que finalmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera luego del diastereómero;
- 35 viii) resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere al logro de la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de las velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral no racémico en condiciones cinéticas;
- 40 ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos - una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y en donde la integridad estereoquímica no está o está mínimamente comprometida en el transcurso de la síntesis;
- x) cromatografía líquida quiral: técnica mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- 45 xi) cromatografía de gases quiral: técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;
- 50 xii) extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la cual los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular;
- xiii) transporte a través de membranas quirales, una técnica mediante la cual un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza motriz como la concentración o presión diferencial causa el transporte preferencial a través de la barrera

de la membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite el paso de solo un enantiómero del racemato.

5 La divulgación describe composiciones de compuestos de análogos de 2'-cloro nucleósidos que están sustancialmente libres de un enantiómero designado de ese compuesto. Preferiblemente, en los métodos y compuestos de esta invención, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros. Preferiblemente, la composición incluye un compuesto que es al menos 85, 90%, 95%, 98%, 99% a 100% en peso del compuesto, comprendiendo el resto otras especies químicas o enantiómeros.

Compuestos isotópicamente enriquecidos

10 También se proporcionan aquí compuestos enriquecidos isotópicamente, que incluyen, pero no se limitan a, compuestos análogos de 2'-cloro nucleósidos enriquecidos isotópicamente.

15 El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD") y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et. al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et. al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et. al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et. al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

20 El enriquecimiento isotópico de un fármaco puede usarse, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr el efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forman, y/o (6) decretar la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos y/o crear un medicamento más efectivo y/o un medicamento más seguro para la terapia combinada, ya sea que la terapia combinada sea intencional o no.

25 La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos a menudo dará como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como Efecto de Isótopo Cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H se rompe durante un paso de determinación de velocidad en una reacción química (es decir, el paso con la energía de estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio en lugar de ese hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso será más lento. Este fenómeno se conoce como el efecto de isótopo cinético de deuterio ("DKIE"). (Véase, por ejemplo, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, Vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol 77, págs. 79 -88 (1999)).

30 La magnitud del DKIE puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que el deuterio sustituye al hidrógeno. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) hasta números muy grandes, como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando el deuterio sustituye al hidrógeno. Los valores altos de DKIE pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. La tunelización se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno, y ocurre porque los estados de transición que involucran a un protón a veces se pueden formar en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno.

35 El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, más comúnmente se encuentra como T₂O. El tritio se descompone lentamente (vida media = 12.3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ingerirse en grandes cantidades para representar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una cantidad menor de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") en lugar de hidrógeno da como resultado un enlace más fuerte que el deuterio y proporciona efectos de isótopos numéricamente mayores. De manera similar, la sustitución de isótopos en lugar de otros elementos, incluidos, entre otros, ¹³C o ¹⁴C para carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para azufre, ¹⁵N para nitrógeno y ¹⁷O u ¹⁸O para oxígeno, puede conducir a un efecto isotópico cinético similar.

40 Por ejemplo se usó, el DKIE para disminuir la hepatotoxicidad del halotano al presumiblemente limitar la producción de especies reactivas tales como el cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de medicamentos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a un cambio metabólico. El concepto de cambio metabólico afirma que los xenógenos, cuando son secuestrados por las enzimas de la Fase I, pueden unirse transitoriamente y volverse a unir en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis está respaldada por el tamaño relativamente vasto de las bolsas de unión en muchas enzimas de Fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como a metabolitos completamente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad.

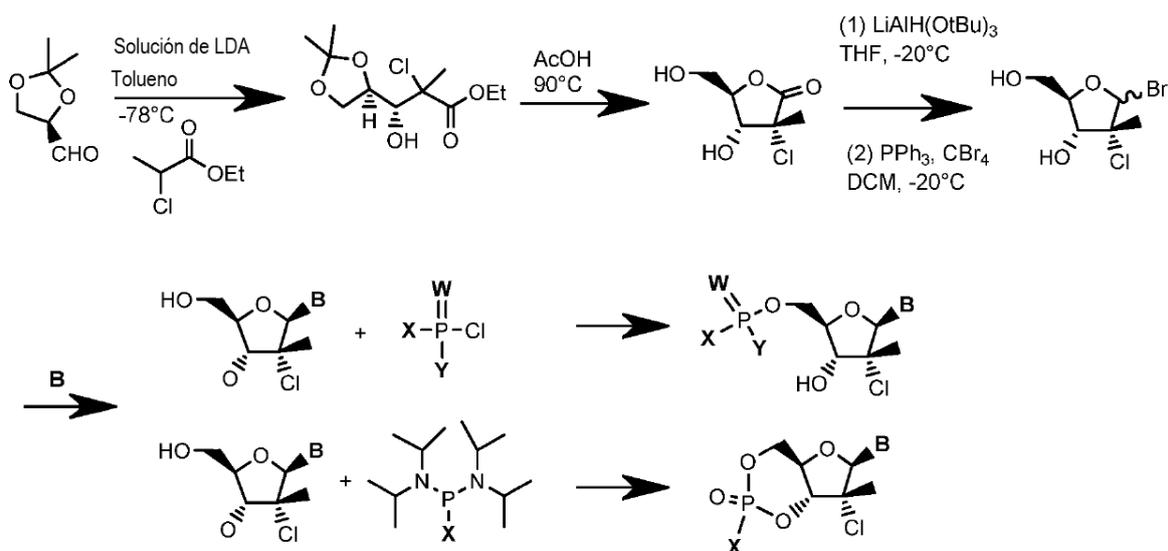
El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el fin de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Ejemplos de tales enzimas incluyen las enzimas del citocromo P450 ("CYP"), esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminooxidasas, para reaccionar y convertir estas sustancias extrañas en intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace pi carbono-oxígeno (C=O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles de toxicidad farmacocinéticos, farmacodinámicos y agudos y a largo plazo sustancialmente diferentes en relación con los compuestos originales. Para muchos fármacos, tales oxidaciones son rápidas. Por lo tanto, estos fármacos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o altas.

Por lo tanto, el enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado aquí producirá un KIE detectable que afectará a los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en el presente documento, en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural.

Preparación de compuestos

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método evidente para los expertos en la técnica. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Preparación de Ejemplo proporcionado a continuación. Las condiciones de reacción, etapas y reactivos no proporcionados en el Esquema de Preparación de Ejemplo serían evidentes para los expertos en la técnica, y conocidos por los expertos en la materia.

Esquema de preparación de ejemplo



En el esquema de preparación de ejemplo, W, X, Y y B se definen como se describe en el contexto de la Fórmula (I). Los métodos de ejemplo de preparación se describen en detalle en los ejemplos a continuación.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Los compuestos análogos de 2'-cloro nucleósidos pueden formularse en composiciones farmacéuticas usando métodos disponibles en la técnica y los descritos en el presente documento. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede proporcionarse en la composición farmacéutica apropiada y administrarse mediante una ruta de administración adecuada.

Los métodos proporcionados en el presente documento abarcan la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto como se describe en el presente documento, que incluye un compuesto de fórmula general 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, si es apropiado en forma de sal, usado solo o en la forma de una combinación con uno o más vehículos compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o con otro agente anti-HCV.

El segundo agente puede formularse o empaquetarse con el compuesto proporcionado en el presente documento. Por supuesto, el segundo agente solo se formulará con el compuesto proporcionado en la presente cuando, de acuerdo con el juicio de los expertos en la técnica, dicha coformulación no debe interferir con la actividad de cualquiera de los agentes o el método de administración. Preferiblemente, el compuesto proporcionado aquí y el segundo agente se

formulan por separado. Se pueden empaquetar juntos o empaquetar por separado, para conveniencia del experto en la materia.

5 En la práctica clínica, los agentes activos proporcionados en el presente documento pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular por vía oral, parenteral, rectal o por inhalación (por ejemplo, en forma de aerosoles). Preferiblemente, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra por vía oral.

Se puede hacer uso, como composiciones sólidas para administración oral, de tabletas, píldoras, cápsulas de gelatina dura, polvos o gránulos. En estas composiciones, el producto activo se mezcla con uno o más diluyentes o adyuvantes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón.

10 Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo, un lubricante, tal como estearato de magnesio, o un revestimiento destinado a la liberación controlada.

Se pueden usar, como composiciones líquidas para administración oral, soluciones que son farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes, tales como agua o parafina líquida. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas de diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes o aromatizantes.

15 Las composiciones para administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones estériles. Puede hacerse uso, como disolvente o vehículo, de propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede llevarse a cabo de varias maneras, por ejemplo, usando un filtro bacteriológico, por radiación o por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento del uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

20

Las composiciones para administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del principio activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

25 Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento del uso en agua estéril apirógena, en solución salina o en cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para uso en forma de aerosoles secos destinados a ser inhalados directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con un diluyente o vehículo sólido soluble en agua, por ejemplo, dextrano, manitol o lactosa.

30 Una composición proporcionada en el presente documento puede ser una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias únicas proporcionadas en la presente comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento, u otro agente profiláctico o terapéutico), y típicamente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes. En este contexto, el término "farmacéuticamente aceptable" puede significar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o incluida en la farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea en general reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "vehículo" incluye un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua puede usarse como vehículo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrana y glicerol también se pueden emplear como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

35

40

45 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los expertos en la técnica de la farmacia conocen bien los excipientes adecuados, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que se administrará la forma de dosificación a un sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. La composición o forma de dosificación unitaria individual, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de regulación del pH.

50

55 Las composiciones sin lactosa proporcionadas en el presente documento pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se citan, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación de ejemplo exentas de lactosa comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

- Además, en el presente documento se incluyen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, Nueva York, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la humectación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.
- 5 Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria pueden ser anhidras si se espera un contacto sustancial con la humectación y/o la humedad durante la fabricación, el empaquetamiento y/o el almacenamiento.
- 10 Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se pueden empacar usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), empaques de blíster y paquetes de tiras.
- 15 Se proporcionan adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal.
- 20 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias individuales pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir vehículos estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un agente profiláctico o terapéutico, preferiblemente, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma de una administración adecuada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración. Las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación unitarias individuales pueden ser estériles y en una forma adecuada para la administración a un sujeto, por ejemplo, un sujeto animal, tal como un sujeto mamífero, por ejemplo, un sujeto humano.
- 25 Se formula una composición farmacéutica para que sea compatible con su ruta de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, subcutánea, oral, bucal, sublingual, inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucosa, intratumoral, intrasinovial y rectal. La composición se puede formular de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica, a seres humanos. Una composición farmacéutica puede formularse de acuerdo con procedimientos de rutina para administración subcutánea a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en regulador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.
- 30 Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a: tabletas; capsuletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; cachés; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; aderezos; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un sujeto, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un sujeto.
- 35 La composición, forma y tipos de formas de dosificación proporcionadas en el presente documento variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento inicial de la infección viral puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas en el presente documento variarán entre sí, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Generalmente, los ingredientes de las composiciones se suministran por separado o se mezclan juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, se puede dispensar con una botella de infusión que contiene agua estéril de calidad farmacéutica o solución salina. Cuando la composición se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Las formas de dosificación típicas comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una dosis única una vez al día en el por la mañana o como dosis divididas durante todo el día tomado con la comida. Las formas de dosificación particulares pueden tener aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250, 500 o 1000 mg del compuesto activo.

Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitación, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), capsuletas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosificación oral pueden ser sólidas y prepararse en condiciones anhidras con ingredientes anhidros, como se describe en detalle en el presente documento. Sin embargo, el alcance de las composiciones proporcionadas en el presente documento se extiende más allá de las formas de dosificación oral sólida anhidra. Como tal, otras formas se describen en el presente documento.

Las formas de dosificación orales típicas se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, capsuletas y cápsulas) incluyen, pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes de relleno adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, aunque sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en composiciones farmacéuticas está presente típicamente en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de

celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC 581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL PH 103™ y Starch 1500 LM.

5 Los desintegrantes se usan en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni muy poca para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de disgregante utilizado varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0.5 a 10 aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

15 Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de las mismas.

20 Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice síloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB O SIL (a producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan en absoluto, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Formas de dosificación de liberación retardada

30 Los ingredientes activos tales como los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, 35 membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la técnica, que incluyen las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en el presente documento. Así, se abarcan en el presente documento las formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para la administración oral, tales como, entre otras, tabletas, capsuletas, cápsulas de gelatina y cápsulas que están adaptadas para liberación controlada.

45 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos, con respecto a la lograda por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el cumplimiento aumentado por parte del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar el tiempo de aparición de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y así pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

50 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a un ritmo que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación 55 controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

El fármaco se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. Se puede usar una bomba (véase, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)).

Se pueden usar materiales poliméricos. Un sistema de liberación controlada se puede colocar en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un experto en la materia, es decir, que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (*Science* 249: 1527-1533 (1990)). El ingrediente activo puede dispersarse en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno y vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de ionómero de polietileno, cauchos de epichlorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo luego se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de las necesidades del sujeto.

Formas de dosificación parenteral

Se proporcionan en el presente documento formas de dosificación parenteral. Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los sujetos por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente pasa por alto las defensas naturales de los sujetos contra los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son típicamente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un sujeto. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los expertos en la técnica conocen bien los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, entre otros, cloruro de sodio para inyectar, solución de Ringer para inyección, dextrosa para inyección, dextrosa y cloruro de sodio para inyección, solución de Ringer lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como, entre otros, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en el presente documento también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales.

Formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa

También se proporcionan formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa. Las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa incluyen, entre otras, soluciones oftálmicas, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^a, 18^a y 20^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000); y *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo de matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosas abarcadas en el presente documento son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará la composición o forma de dosificación. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir humidificantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^a, 18^a y 20^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000).

Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto con, o después del tratamiento con los ingredientes activos proporcionados. Por ejemplo, los potenciadores de la penetración pueden usarse para ayudar a administrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados

incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; Grados Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles en agua o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

- 5 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se puede ajustar para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar de manera ventajosa la hidrofiliidad o lipofilia de uno o más
- 10 ingredientes activos a fin de mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente intensificador de la liberación o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Dosificaciones y formas de dosificación unitarias

- 15 En terapéutica humana, el médico determinará la posología que considere más adecuada según un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, peso, etapa de la infección y otros factores específicos del sujeto a tratar. Preferiblemente, las dosis son de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg por día o de aproximadamente 10 a 50 mg por día para un adulto. Preferiblemente, las dosis son de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg por día o de 25 a 200 mg por día
- 20 por adulto. Preferiblemente, también se contemplan tasas de dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día.

- En aspectos adicionales, se proporcionan métodos para tratar o prevenir una infección por VHC en un sujeto mediante la administración, a un sujeto que lo necesita, de una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad del compuesto o composición que será
- 25 efectiva en la prevención o el tratamiento de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o condición, y la ruta por la cual se administra el ingrediente activo. La frecuencia y la dosis también variarán según los factores específicos para cada sujeto según la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o condición, la vía de administración, así como la edad, cuerpo, peso, respuesta y antecedentes médicos del sujeto. Las dosis efectivas se
- 30 pueden extrapolar a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o modelos animales.

- Las dosis ilustrativas de una composición incluyen cantidades de miligramos o microgramos del compuesto activo por kilogramo de peso del sujeto o muestra (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a
- 35 aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). Para las composiciones proporcionadas en el presente documento, preferiblemente, la dosificación administrada a un sujeto es de 0.140 mg/kg a 3 mg/kg del peso corporal del sujeto, en base al peso del compuesto activo. Preferiblemente, la dosificación administrada a un sujeto está entre 0.20 mg/kg y 2.00 mg/kg, o entre 0.30 mg/kg y 1.50 mg/kg del peso corporal del sujeto.

- Preferiblemente, el intervalo de dosis diaria recomendada de una composición proporcionada en el presente documento para las afecciones descritas en el presente documento está dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una dosis única de una vez al día o como dosis divididas durante un día. Preferiblemente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Preferiblemente, un intervalo de dosis diaria debería ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, más preferiblemente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg por día, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 mg por día. Puede ser necesario usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos aquí en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico o el médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta del sujeto.
- 40
- 45

- Se pueden aplicar diferentes cantidades terapéuticamente efectivas para diferentes enfermedades y afecciones, como se conocerá fácilmente por los expertos normales en la técnica. De forma similar, las cantidades suficientes para prevenir, gestionar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con la composición proporcionada aquí también están abarcados por las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis descritos aquí. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosis de una composición proporcionada en el presente documento, no todas las dosis deben ser iguales.
- 50
- 55 Por ejemplo, la dosificación administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede reducirse para reducir uno o más efectos secundarios que experimenta un sujeto en particular.

La dosificación de la composición proporcionada en el presente documento, basada en el peso del compuesto activo, administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas de la misma en un sujeto,

puede ser de 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. La dosificación de la composición o una composición proporcionada en el presente documento administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas de la misma en un sujeto puede ser una dosis unitaria de 0.1 mg a 200 mg, de 0.1 mg a 100 mg, 0.1 mg a 50 mg, 0.1 mg a 25 mg, 0.1 mg a 20 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.1 mg a 10 mg, 0.1 mg a 7.5 mg, 0.1 mg a 5 mg, 0.1 a 2.5 mg, 0.25 mg a 20 mg, 0.25 a 15 mg, 0.25 a 12 mg, 0.25 a 10 mg, 0.25 mg a 7.5 mg, 0.25 mg a 5 mg, 0.5 mg a 2.5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 7.5 mg, 1 mg a 5 mg o 1 mg a 2.5 mg.

Preferiblemente, el tratamiento o la prevención se pueden iniciar con una o más dosis de carga de un compuesto o composición proporcionado en el presente documento seguido de una o más dosis de mantenimiento. La dosis de carga puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg por día, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg por día durante un día a cinco semanas. La dosis de carga puede ir seguida de una o más dosis de mantenimiento. Preferiblemente, cada mantenimiento es, de forma independiente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg por día, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 80 mg por día. Las dosis de mantenimiento se pueden administrar diariamente y se pueden administrar como dosis únicas o como dosis divididas.

Preferiblemente, una dosis de un compuesto o composición proporcionada en el presente documento puede administrarse para lograr una concentración en estado estacionario del ingrediente activo en sangre o suero del sujeto. La concentración en estado estacionario puede determinarse por medición de acuerdo con las técnicas disponibles para los expertos o puede basarse en las características físicas del sujeto, tales como altura, peso y edad. Preferiblemente, se administra una cantidad suficiente de un compuesto o composición proporcionada en la presente para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/mL, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/mL, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/mL. Las dosis de carga se pueden administrar para alcanzar concentraciones en sangre o en suero en estado estacionario de aproximadamente 1200 a aproximadamente 8000 ng/mL, o aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng/mL durante uno a cinco días. Preferiblemente, las dosis de mantenimiento se pueden administrar para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/mL, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/mL, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/mL.

Preferiblemente, la administración de la misma composición se puede repetir y las administraciones se pueden separar por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. Se puede repetir la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico y la administración se puede separar al menos al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En ciertos aspectos, se proporcionan aquí dosificaciones unitarias que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma adecuada para la administración. Tales formas se describen en detalle en el presente documento. Preferiblemente, la dosificación unitaria comprende de 1 a 1000 mg, de 5 a 250 mg o de 10 a 50 mg de ingrediente activo. Las dosificaciones unitarias pueden comprender aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 o 1000 mg de ingrediente activo. Tales dosificaciones unitarias se pueden preparar de acuerdo con técnicas familiares para los expertos en la técnica.

Las dosificaciones de los segundos agentes se deben usar en las terapias de combinación proporcionadas en el presente documento. Preferiblemente, se usan dosificaciones inferiores a las que se han usado o se usan actualmente para prevenir o tratar la infección por HCV en las terapias de combinación proporcionadas en el presente documento. Las dosis recomendadas de los segundos agentes se pueden obtener del conocimiento de los expertos. Para los segundos agentes que están aprobados para uso clínico, las dosis recomendadas se describen en, por ejemplo, Hardman et al., Eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Basis of Therapeutics 9th Ed, McGraw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ª edición, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Las terapias (por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente) se pueden administrar con menos de 5 minutos de diferencia, con menos de 30 minutos de separación, 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, a aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, a aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, a aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, a aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, a aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, a aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, de aproximadamente 12 horas a 18 horas de diferencia, de 18 horas a 24 horas de diferencia, de 24 horas a 36 horas de diferencia, de 36 horas a 48 horas de diferencia, de 48 horas a 52 horas de diferencia, de 52 horas a 60 horas de diferencia, de 60 horas a 72 horas de diferencia, de 72 horas a 84 horas de diferencia, de 84 horas a 96 horas de diferencia, o de 96 horas a 120 horas de diferencia. Las terapias se pueden administrar con no más de 24 horas de diferencia o con no más de 48 horas de diferencia. Preferiblemente,

dos o más terapias se administran dentro de la misma visita al paciente. El compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente pueden administrarse simultáneamente.

5 El compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente se pueden administrar con una separación de aproximadamente 2 a 4 días, con una separación de aproximadamente 4 a 6 días, en una parte de aproximadamente 1 semana, con una separación de aproximadamente 1 a 2 semanas o más de 2 semanas.

Preferiblemente, la administración del mismo agente puede repetirse y las administraciones pueden separarse al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. Se puede repetir la administración del mismo agente y la administración puede separarse al menos durante 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

10 Preferiblemente, un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo agente se administran a un paciente, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto proporcionado aquí puede actuar junto con el otro agente para proporcionar un mayor beneficio que si se les administrase de otra manera. Por ejemplo, el segundo agente activo se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Preferiblemente, el compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente activo ejercen su efecto en momentos que se solapan. Cada segundo agente activo se puede administrar por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier ruta adecuada. El compuesto proporcionado en el presente documento se puede administrar antes, simultáneamente o después de la administración del segundo agente activo.

20 Preferiblemente, el compuesto proporcionado aquí y el segundo agente se administran cíclicamente a un paciente. La terapia de ciclismo implica la administración de un primer agente (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de un segundo agente y/o tercer agente (por ejemplo, un segundo y/o tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y repetir esta administración secuencial. La terapia de ciclismo puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

25 Preferiblemente, el compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente activo se administran en un ciclo de menos de aproximadamente 3 semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 10 días o aproximadamente una vez cada semana. Un ciclo puede comprender la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo agente mediante infusión durante aproximadamente 90 minutos en cada ciclo, aproximadamente 1 hora en cada ciclo, aproximadamente 45 minutos en cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de descanso, al menos 2 semanas de descanso, al menos 3 semanas de descanso. El número de ciclos administrados es de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 ciclos, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 ciclos, y más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 ciclos.

35 Los cursos de tratamiento pueden administrarse concurrentemente a un paciente, es decir, las dosis individuales del segundo agente se administran por separado aún dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto proporcionado aquí puede funcionar junto con el segundo agente activo. Por ejemplo, se puede administrar un componente una vez por semana en combinación con los otros componentes que se pueden administrar una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. En otras palabras, los regímenes de dosificación se llevan a cabo al mismo tiempo, incluso si los productos terapéuticos no se administran simultáneamente o durante el mismo día.

40 El segundo agente puede actuar de forma aditiva o sinérgica con el compuesto proporcionado en el presente documento. Preferiblemente, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra simultáneamente con uno o más segundos agentes en la misma composición farmacéutica. Un compuesto proporcionado en el presente documento se puede administrar al mismo tiempo que uno o más segundos agentes en composiciones farmacéuticas separadas. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse antes o después de la administración de un segundo agente. También se contempla la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo agente por la misma o diferentes vías de administración, por ejemplo, oral y parenteral. Preferiblemente, cuando el compuesto proporcionado en el presente documento se administra simultáneamente con un segundo agente que potencialmente produce efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, toxicidad, el segundo agente activo puede administrarse ventajosamente a una dosis que cae por debajo del umbral de que el efecto secundario adverso es provocado.

Kits

55 También se proporcionan kits para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno hepático, como las infecciones por VHC. Los kits pueden incluir un compuesto o composición proporcionada en el presente documento, un segundo agente o composición, e instrucciones que proporcionan información a un proveedor de atención médica con respecto al uso para tratar el trastorno. Las instrucciones se pueden proporcionar en forma impresa o en forma de un medio electrónico como un disquete, CD o DVD, o en la forma de una dirección de sitio web donde se pueden obtener dichas instrucciones. Una dosis unitaria de un compuesto o composición proporcionada en el presente documento, o un

segundo agente o composición, puede incluir una dosificación tal que cuando se administra a un sujeto, se puede mantener en el sujeto un nivel plasmático terapéuticamente o profilácticamente eficiente del compuesto para menos 1 día. Se puede incluir un compuesto o composición como una composición farmacéutica acuosa estéril o una composición de polvo seco (por ejemplo, liofilizada).

- 5 Se proporciona un empaque adecuado. Como se usa en el presente documento, "empaque" incluye una matriz sólida o material habitualmente utilizado en un sistema y capaz de mantener dentro de límites fijos un compuesto proporcionado en el presente documento y/o un segundo agente adecuado para la administración a un sujeto. Dichos materiales incluyen sobres y empaques de vidrio y plástico (por ejemplo, polietileno, polipropileno y policarbonato), viales, papel, plástico y hojas laminadas de plástico y similares. Si se emplean técnicas de esterilización con haz de electrones, el empaque debe tener una densidad suficientemente baja para permitir la esterilización de los contenidos.

Métodos de uso

- 15 Aquí se describen métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de un huésped infectado con *Flaviviridae* que incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar una infección por VHC en un sujeto. Los métodos pueden abarcar la etapa de administrar al sujeto que lo necesite una cantidad de un compuesto eficaz para el tratamiento o la prevención de una infección por HCV en combinación con un segundo agente eficaz para el tratamiento o la prevención de la infección. El compuesto puede ser cualquier compuesto como se describe en el presente documento, y el segundo agente puede ser cualquier segundo agente descrito en la técnica o en el presente documento. Preferiblemente, el compuesto está en forma de una composición farmacéutica o forma de dosificación, como se describe en otra parte de este documento.

- 20 Los *flaviviridae* que pueden tratarse se discuten generalmente en Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D.M. y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Capítulo 31, 1996. Los *Flaviviridae* pueden ser VHC. Alternativamente, *Flaviviridae* puede ser un flavivirus o pestivirus. Los flavivirus específicos incluyen, sin limitación: Absettarov, Alfuy, Apoi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bouboui, Bussuquara, Cacipacore, Carey Island, Murciélado de Dakar, Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4, Edge Hill, Murciélado de Entebbe, Gadgets Gully, Hanzalova, Hypr, Ilheus, meningoencefalitis de pavo de Israel, encefalitis japonesa, Jugra, Jutiapa, Kadam, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, enfermedad del bosque de Kyasanur, Langat, enfermedad de Louping, Meaban, Modoc, leukoencephalitis de Montana myotis, encefalitis del valle de Murray, Naranjal, Negishi, Ntaya, fiebre hemorrágica de Omsk, murciélago de Phnom Penh, Powassan, Río Bravo, Rocio, Royal Farm, encefalitis rusa de primavera y verano, Saboya, encefalitis de St. Louis, Sal Vieja, San Perilita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, Tyuleniy, Uganda S, Usutu, Wesselsbron, West Nile, Yaounde, fiebre amarilla y Zika.

- 30 Los pestivirus que pueden tratarse se discuten generalmente en Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., y Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Capítulo 33, 1996. Los pestivirus específicos incluyen, sin limitación: virus de la diarrea viral bovina ("BVDV"), virus de la peste porcina clásica ("CSFV", también llamado virus del cólera porcino) y virus de la enfermedad fronteriza ("BDV").

El sujeto puede ser cualquier sujeto infectado o en riesgo de infección con el VHC. La infección o el riesgo de infección se pueden determinar de acuerdo con cualquier técnica que el experto en la técnica considere adecuada. Preferiblemente, los sujetos son humanos infectados con HCV.

- 40 Preferiblemente, el sujeto nunca ha recibido terapia o profilaxis para una infección por HCV. El sujeto puede haber recibido terapia o profilaxis previamente para una infección por VHC. Por ejemplo, preferiblemente, el sujeto no ha respondido a una terapia de VHC. Por ejemplo, bajo la terapia actual con interferón, hasta el 50% o más de los sujetos con VHC no responden a la terapia. El sujeto puede ser un sujeto que recibió terapia, pero continuó sufriendo una infección viral o uno o más síntomas de la misma. El sujeto puede ser un sujeto que recibió terapia, pero no logró una respuesta virológica sostenida. Preferiblemente, el sujeto ha recibido terapia para una infección por HCV, pero no ha podido mostrar, por ejemplo, una disminución de 2 log₁₀ en los niveles de ARN de VHC después de 12 semanas de terapia. Se cree que los sujetos que no han mostrado una reducción de más de 2 log₁₀ en el ARN del VHC en suero después de 12 semanas de terapia tienen una probabilidad del 97-100% de no responder.

- 50 Preferiblemente, el sujeto es un sujeto que interrumpió una terapia de VHC debido a uno o más eventos adversos asociados con la terapia. Preferiblemente, el sujeto es un sujeto donde la terapia actual no está indicada. Por ejemplo, ciertas terapias para el VHC se asocian con eventos neuropsiquiátricos. El interferón (IFN)-alfa más ribavirina se asocia con una alta tasa de depresión. Los síntomas depresivos se han relacionado con un peor resultado en una serie de trastornos médicos. Eventos neuropsiquiátricos potencialmente mortales o fatales, incluyendo suicidio, ideación suicida y homicida, depresión, recaída de adicción a drogas/sobredosis, y comportamiento agresivo han ocurrido en sujetos con y sin un trastorno psiquiátrico previo durante la terapia de VHC. La depresión inducida por interferón es una limitación para el tratamiento de la hepatitis C crónica, especialmente para sujetos con trastornos psiquiátricos. Los efectos secundarios psiquiátricos son comunes con la terapia con interferón y son responsables de alrededor del 10% al 20% de las interrupciones del tratamiento actual para la infección por el VHC.

En consecuencia, se proporcionan métodos para tratar o prevenir una infección por VHC en sujetos en los que el riesgo de eventos neuropsiquiátricos, como la depresión, contraindica el tratamiento con la terapia actual contra el VHC. Se describen métodos para tratar o prevenir la infección por VHC en sujetos en los que un evento neuropsiquiátrico, como la depresión, o el riesgo de esto, indica la interrupción del tratamiento con la terapia actual
 5 contra el VHC. Además, se proporcionan métodos para tratar o prevenir la infección por VHC en sujetos en los que un evento neuropsiquiátrico, tal como depresión o riesgo de los mismos, indica una reducción de la dosis de la terapia actual contra el VHC.

La terapia actual también está contraindicada en sujetos que son hipersensibles al interferón o a la ribavirina, o a ambos, o a cualquier otro componente de un producto farmacéutico para la administración de interferón o ribavirina.
 10 La terapia actual no está indicada en sujetos con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia drepanocítica) y otros sujetos en riesgo por los efectos secundarios hematológicos de la terapia actual. Los efectos secundarios hematológicos comunes incluyen supresión de la médula ósea, neutropenia y trombocitopenia. Además, la ribavirina es tóxica para los glóbulos rojos y está asociada con la hemólisis. Por consiguiente, se describen métodos para tratar o prevenir la infección por VHC en sujetos hipersensibles al interferón o ribavirina, o ambos, sujetos con
 15 hemoglobinopatía, por ejemplo, sujetos con talasemia mayor y sujetos con anemia de células falciformes, y otros sujetos en riesgo por los efectos secundarios hematológicos de la terapia actual.

Preferiblemente, el sujeto ha recibido una terapia de VHC y suspendió esa terapia antes de la administración de un método proporcionado en el presente documento. El sujeto puede haber recibido terapia y continúa recibiendo esa terapia junto con la administración de un método proporcionado en el presente documento. Los métodos se pueden
 20 coadministrar con otra terapia para HBC y/o HCV según el juicio de un experto en la técnica. Preferiblemente, los métodos o composiciones proporcionados en la presente pueden coadministrarse con una dosis reducida de la otra terapia para HBC y/o HCV.

Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un sujeto que es refractario al tratamiento con interferón. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que no ha respondido al tratamiento con uno o más agentes
 25 seleccionados del grupo que consiste en interferón, interferón α , interferón α pegilado, interferón más ribavirina, interferón α más ribavirina e interferón α pegilado más ribavirina. El sujeto puede ser un sujeto que ha respondido mal al tratamiento con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en interferón, interferón α , interferón α pegilado, interferón más ribavirina, interferón α más ribavirina e interferón α más ribavirina pegilado. También se puede usar una forma fármaco de ribavirina, como taribavirina.

Preferiblemente, el sujeto tiene, o está en riesgo de, coinfección de VHC con VIH. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el 30% de los sujetos VIH están coinfectados con el VHC y la evidencia indica que las personas infectadas con el VIH tienen un curso mucho más rápido de su infección por hepatitis C. Maier and Wu, 2002, World J Gastroenterol 8: 577-
 30 57. Los métodos proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir la infección por HCV en tales sujetos. Se cree que la eliminación del VHC en estos sujetos reducirá la mortalidad debido a la enfermedad hepática terminal. De hecho, el riesgo de enfermedad hepática progresiva es mayor en sujetos con inmunodeficiencia severa que define el SIDA que en aquellos que no la tienen. Véase, por ejemplo, Lesens et al., 1999, J Infect Dis 179: 1254-1258. Preferiblemente, se ha demostrado que los compuestos proporcionados en el presente documento suprimen el VIH en sujetos VIH. Por lo tanto, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la infección por VIH y la infección por VHC en sujetos que lo necesitan.

Los compuestos o composiciones se pueden administrar a un sujeto después de un trasplante de hígado. La hepatitis C es la principal causa de trasplante de hígado en los Estados Unidos, y muchos sujetos que se someten a un trasplante de hígado siguen siendo VHC positivos después del trasplante. Se proporcionan métodos para tratar tales sujetos recurrentes de HCV con un compuesto o composición proporcionada en el presente documento. Se proporcionan métodos para tratar a un sujeto antes, durante o después del trasplante de hígado para prevenir la
 40 infección recurrente por el VHC.
 45 infección recurrente por el VHC.

Métodos de ensayo

Los compuestos pueden probarse para determinar la actividad de HCV de acuerdo con cualquier ensayo conocido por los expertos en la técnica.

Además, los compuestos pueden probarse en cuanto a la acumulación en células hepáticas de un sujeto de acuerdo con cualquier ensayo conocido por los expertos en la técnica. Se puede administrar un compuesto al sujeto, y una célula hepática del sujeto se puede analizar para determinar el compuesto o un derivado del mismo, por ejemplo, un nucleósido, nucleósido fosfato o nucleósido trifosfato derivado del mismo.
 50 nucleósido, nucleósido fosfato o nucleósido trifosfato derivado del mismo.

Se puede administrar un compuesto análogo de 2'-cloro nucleósido a células, tales como células de hígado, *in vivo* o *in vitro*, y se pueden medir los niveles de nucleósido trifosfato entregados intracelularmente, para indicar la administración del compuesto y la trifosforilación en la célula. Los niveles de nucleósido trifosfato intracelular se pueden medir usando técnicas analíticas conocidas en la técnica. Los métodos para detectar ddATP se describen a continuación a modo de ejemplo, pero otros nucleósido trifosfatos se pueden detectar fácilmente usando los controles apropiados, muestras de calibración y técnicas de ensayo.
 55 administración del compuesto y la trifosforilación en la célula. Los niveles de nucleósido trifosfato intracelular se pueden medir usando técnicas analíticas conocidas en la técnica. Los métodos para detectar ddATP se describen a continuación a modo de ejemplo, pero otros nucleósido trifosfatos se pueden detectar fácilmente usando los controles apropiados, muestras de calibración y técnicas de ensayo.

Preferiblemente, las concentraciones de ddATP se miden en una muestra en comparación con estándares de calibración preparados a partir de muestras de control. Las concentraciones de ddATP en una muestra se pueden medir usando un método analítico tal como HPLC LC MS. Preferiblemente, una muestra de prueba se compara con una curva de calibración creada con concentraciones conocidas de ddATP para obtener de este modo la concentración de esa muestra.

Preferiblemente, las muestras se manipulan para eliminar impurezas tales como sales (Na^+ , K^+ , etc.) antes del análisis. Preferiblemente, el límite inferior de cuantificación es aproximadamente ~ 0.2 pmol/mL para extractos celulares de hepatocitos, particularmente cuando está presente una sal reducida.

Preferiblemente, el método permite medir con éxito nucleótidos trifosfato formados a niveles de 1-10000 pmol por millón de células en, por ejemplo, hepatocitos cultivados y células HepG2.

Segundos agentes terapéuticos

Preferiblemente, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento son útiles en métodos de tratamiento de un trastorno hepático, que comprenden la administración adicional de un segundo agente eficaz para el tratamiento del trastorno, tal como la infección por VHC en un sujeto que lo necesite. El segundo agente puede ser cualquier agente conocido por los expertos en la técnica por ser eficaz para el tratamiento del trastorno, incluidos los actualmente aprobados por la FDA.

Preferiblemente, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en combinación con un segundo agente. Se puede administrar un segundo agente en combinación con dos segundos agentes. Se puede administrar un segundo agente en combinación con dos o más segundos agentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso del término "en combinación" no restringe el orden en que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con un trastorno. Puede administrarse una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en el presente documento) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) a un sujeto con un trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" incluye una combinación de un compuesto proporcionado en el presente documento y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que se ha usado o se usa actualmente para prevenir, manejar o tratar un trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia reduce con menor frecuencia la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno). Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier terapia sola.

Los compuestos activos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con otro agente terapéutico, en particular un agente anti-VHC. En la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que, en la terapia de alternancia o paso secuencial, se administra una dosis eficaz de cada agente en serie o secuencialmente. Las dosis dadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Debe tenerse en cuenta que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación y programas específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Preferiblemente, un compuesto anti-VHC (o anti-pestivirus o anti-flavivirus) que exhibe una EC_{50} de 10-15 μM . Preferiblemente, es deseable menos de 1-5 μM .

Se ha reconocido que las variantes resistentes a los fármacos de flavivirus, pestivirus o VHC pueden surgir después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a los medicamentos se produce más comúnmente por la mutación de un gen que codifica una enzima utilizada en la replicación viral. La eficacia de un fármaco contra la infección viral puede prolongarse, aumentarse o restaurarse administrando el compuesto en combinación o alternancia con un segundo compuesto antiviral, y quizás el tercero, que induce una mutación diferente de la causada por el

fármaco principal. Alternativamente, la farmacocinética, biodistribución u otro parámetro del fármaco puede alterarse mediante dicha combinación o terapia de alternancia. En general, la terapia de combinación se prefiere generalmente sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus.

5 Cualquiera de los tratamientos virales descritos en los Antecedentes de la invención puede usarse en combinación o alternancia con los compuestos descritos en esta memoria descriptiva. Ejemplos no limitantes de segundos agentes incluyen:

Inhibidores de la proteasa del VHC: los ejemplos incluyen el inhibidor de la proteasa del VHC de Medivir (VHC-PI o TMC435) (Medivir/Tibotec); MK-7009 (Merck), RG7227 (ITMN-191) (Roche/Pharmasset/InterMune), boceprevir (SCH 503034) (Schering), SCH 446211 (Schering), narlaprevir SCH900518 (Schering/Merck), ABT-450 (Abbott/Enanta), 10 ACH-1625 (Achillion), BI 201335 (Boehringer Ingelheim), PHX1766 (Phenomix), VX-500 (Vertex) y telaprevir (VX-950) (Vertex). Otros ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato (Attwood et al., Derivados peptídicos antivirales, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood et al., Preparación y uso de derivados de aminoácidos como agentes 15 antivirales, patente alemana DE 19914474; Tung et al., Inhibidores de serina proteasas, particularmente proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, PCT WO 98/17679), incluyendo alfaquetoamidas e hidrazinas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet et al., análogos peptídicos inhibidores de la Hepatitis C, PCT WO 99/07734); Inhibidores de proteasa NS3 no basados en sustrato tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitrobenzamida (Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), que incluyen RD3-4082 y RD3-4078, el 20 primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxifenilo; y Sch 68631, una fenantrenoquinona, un inhibidor de la proteasa del VHC (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996);

El SCH 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasas (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9: 1949-1952). La eglina c, aislada de la sanguijuela, es un inhibidor 25 potente de varias serina proteasas tales como proteasas A y B de *S. griseus*, α -quimiotripsina, quimasa y subtilisina. Qasim M.A. et al., Biochemistry 36: 1598-1607, 1997;

Las patentes de los Estados Unidos describen inhibidores de proteasa para el tratamiento de VHC que incluyen, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,004,933 de Spruce et al., que describe una clase de inhibidores de 30 cisteína proteasa para inhibir la endopeptidasa de VHC 2; Patente de los Estados Unidos No. 5,990,276 de Zhang et al., que describe inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C; Patente de los Estados Unidos No. 5,538,865 de Reyes et al; WO 02/008251 de Corvas International, Inc., y US 7,169,760, US 2005/176648, WO 02/08187 y WO 02/008256 de Schering Corporation. Los tripéptidos inhibidores del VHC se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,534,523, 6,410,531 y 6,420,380 de Boehringer Ingelheim y el documento WO 02/060926 de Bristol Myers Squibb. Los péptidos de diarilo como inhibidores de la serina proteasa NS3 de HCV se describen en 35 los documentos WO 02/48172 y US 6,911,428 de Schering Corporation. Las imidazolidinonas como inhibidores de serina proteasa NS3 de HCV se describen en WO 02/08198 y US 6,838,475 de Schering Corporation y WO 02/48157 y en US 6,727,366 de Bristol Myers Squibb. WO 98/17679 y US 6,265,380 de Vertex Pharmaceuticals y WO 02/48116 y US 6,653,295 de Bristol Myers Squibb también describen inhibidores de la proteasa de HCV. Se proporcionan ejemplos adicionales de inhibidores de la serina proteasa del VHC en el documento US 6,872,805 (Bristol-Myers Squibb); WO 2006000085 (Boehringer Ingelheim); US 7,208,600 (Vertex); US 2006/0046956 (Schering-Plough); WO 40 2007/001406 (Chiron); US 2005/0153877; WO 2006/119061 (Merck); WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim), US 6,323,180 (Boehringer Ingelheim) WO 03/064456 (Boehringer Ingelheim), US 6,642,204 (Boehringer Ingelheim), WO 03/064416 (Boehringer Ingelheim), US 7,091,184 (Boehringer Ingelheim), WO 03/053349 (Bristol-Myers Squibb), US 6,867,185, WO 03/099316 (Bristol-Myers Squibb), US 6,869,964, WO 03/099274 (Bristol-Myers Squibb), US 45 6,995,174, WO 2004/032827 (Bristol-Myers Squibb), US 7,041,698, WO 2004/043339 y US 6,878,722 (Bristol-Myers Squibb);

Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), especialmente el compuesto 50 RD-1-6250, que posee una unidad estructural cinamoilo fusionada sustituida con una cadena alquilica larga, RD4 6205 y RD4 6193;

Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al., J. EBS Letters 421, 217-220; Takeshita N. et al., Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246;

Una fenantrenoquinona que posee actividad contra proteasa en un SDS-PAGE y ensayo de autorradiografía aislado del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp.*, SCH 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232), y SCH 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de 55 centelleo de proximidad (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

Inhibidores de la Helicasa (Diana G.D. et al., Compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la hepatitis C, Patente de los Estados Unidos No. 5,633,358; Diana G.D. et al, derivados de la piperidina, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento de la hepatitis C, PCT WO 97/36554);

- 5 Inhibidores de la polimerasa del VHC, incluidos los inhibidores de la polimerasa nucleósidos y no nucleósidos, como ribavirina, viremida, clemizole, filibuvir (PF-00868554), VHC POL, NM 283 (valopicitabina), MK-0608, 7-Fluoro-MK-0608, MK -3281, IDX-375, ABT-072, ABT-333, ANA598, BI 207127, GS 9190, PSI-6130, R1626, PSI-6206, PSI-938, PSI-7851, sofosbuvir (Gilead Sciences, anteriormente PSI-7977 y GS-7977), RG1479, RG7128, HCV-796 VCH-759 o VCH-916;
- 10 Gliotoxin (Ferrari R. et al, Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654), y el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al., Virology, 1998, 249, 108-118);
- 15 Antivirales basados en ARN interferente (ARNi), que incluyen antivirales basados en ARN de interferencia corta (ARNip), tales como Sirna-034 y otros descritos en las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO/03/070750 y WO 2005/012525, y la Publicación de Patente de EE. UU. 2004/0209831;
- Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a los tramos de secuencia en la región 5' no codificante (NCR) del virus (Alt M. et al., Hepatology, 1995, 22, 707-717), o nucleótidos 326-348 que comprende el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 ubicados en la región de codificación del núcleo del ARN del HCV (Alt M. et al., Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257);
- 20 Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Patente Japonesa Pub. JP-08268890; Kai Y. et al., Prevention and treatment of viral diseases, Patente Japonesa Pub. JP -10101591);
- Inhibidores de NS5A de HCV, tales como BMS-790052 (daclatasvir, Bristol-Myers Squibb), PPI-461 (Presidio Pharmaceuticals), PPI-1301 (Presidio Pharmaceuticals), IDX-719 (Idenix Pharmaceuticals), AZD7295 (Arrow Therapeutics, AstraZeneca), EDP-239 (Enanta), ACH-2928 (Achillion), ACH-3102 (Achillion), ABT-267 (Abbott) o GS-5885 (Gilead);
- 25 Inhibidores de la entrada del VHC, como celgosivir (MK-3253) (MIGENIX Inc.), SP-30 (Samaritan Pharmaceuticals), ITX4520 (iTherX), ITX5061 (iTherX), PRO-206 (Progenics Pharmaceuticals) y otros inhibidores de la entrada, de Progenics Pharmaceuticals, por ejemplo, como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2006/0198855;
- 30 Ribozimas, tales como ribozimas resistentes a nucleasas (Maccjak, D.J. et al., Hepatology 1999, 30, resumen 995) y las descritas en la Patente de Estados Unidos No. 6,043,077 de Barber et al., y las Patentes de los Estados Unidos No. 5,869,253 y 5,610,054 de Draper et. al.; y
- También se han desarrollado análogos de nucleósidos para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae*.
- Preferiblemente, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación con cualquiera de los compuestos descritos por Idenix Pharmaceuticals en las Publicaciones Internacionales Nos. WO 01/90121, WO 01/92282, WO 2004/003000, 2004/002422 y WO 2004/002999.
- 35 Otras solicitudes de patente que divulgan el uso de ciertos análogos de nucleósidos que pueden usarse como segundos agentes para tratar el virus de la hepatitis C incluyen: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; presentada el 3 de noviembre de 2000) y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentada el 19 de febrero de 2001) presentada por BioChem Pharma, Inc. (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (documento WO 02/057425, presentado el 18 de enero de 2002); PCT/US02/03086 (documento WO 02/057287, presentado el 18 de enero de 2002); US 7,202,224; 7,125,855; 7,105,499 y 6,777,395 de Merck & Co., Inc.; PCT/EP01/09633 (documento WO 02/18404, publicado el 21 de agosto de 2001); US 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6,846,810; 6,784,166 y 6,660,721 de Roche; Publicaciones PCT Nos. WO 01/79246 (presentada el 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (presentada el 18 de octubre de 2001) y WO 02/48165; US 2005/0009737; US 2005/0009737; 7,094,770 y 6,927,291 de Pharmasset, Ltd.
- 40 Se describen compuestos adicionales que se pueden usar como segundos agentes para tratar el virus de la hepatitis C en la Publicación PCT No. WO 99/43691 de Emory University, titulada "2'-fluoronucleósidos". Se describe el uso de ciertos 2'-fluoronucleósidos para tratar el VHC.
- 45 Otros compuestos que se pueden usar como segundos agentes incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de los Estados Unidos No. 6,034,134 de Gold et al.), lípidos de alquilo (Patente de los Estados Unidos No. 5,922,757 de Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de los Estados Unidos No. 5,922,757 de Chojkier et al.), escualeno, amantadina, ácidos biliares (Patente de los Estados Unidos No. 5,846,964 de Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, (Patente de los Estados Unidos No. 5,830,905 de Diana et al.), benzenodicarboxamidas (Patente de los Estados Unidos No. 5,633,388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de los Estados Unidos No. 5,496,546 de Wang et al.), 2',3'-didesoxiinosina. (Patente de los Estados Unidos No. 5,026,687 de Yarchoan et al.), bencimidazoles (Patente de los Estados Unidos No. 5,891,874 de Colacino et al), extractos de plantas (Patente de los Estados Unidos No. 5,837,257 de Tsai et al., Patente de los Estados Unidos No. 5,725,859 de Omer et al., y la Patente de los Estados Unidos No. 6,056,961) y piperidinas (Patente de los Estados Unidos No. 5,830,905 de Diana et al.).
- 50
- 55

Preferiblemente, un compuesto de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415 o i-ivH, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1001, 2001-2003, I-XXVII, 1-104iib, 201-213iib, 301-315, 401-415, o i-ivH, se administra en combinación o alternancia con un segundo agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en un interferón, un nucleótido análogo, un inhibidor de polimerasa, un inhibidor de proteasa NS3, un inhibidor NS5A, un inhibidor de entrada, un inhibidor de polimerasa no nucleósido, un inhibidor inmune de ciclosporina, un antagonista NS4A, un inhibidor de unión a ARN NS4B, un inhibidor de ARNm de ácido nucleico bloqueado, inhibidor de ciclofilina, y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes terapéuticos para el tratamiento del VHC

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón anti-virus de la hepatitis C, tal como Intron A[®] (interferón alfa-2b) y; Roferon A[®] (Interferón alfa-2a recombinante), Infergen[®] (interferón consenso, interferón alfacon-1), PEG-Intron[®] (interferón alfa-2b pegilado) y Pegasys[®] (interferón alfa-2a pegilado). Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con ribavirina y en combinación o alternancia con un interferón anti-virus de la hepatitis C. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con ribavirina, en combinación o alternancia con un interferón anti-virus de la hepatitis C, y en combinación o alternancia con un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón anti-virus de la hepatitis C y sin ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón del virus de la hepatitis C, en combinación o alternancia con un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C, y sin ribavirina.

Preferiblemente, el interferón del virus de la hepatitis C es infergeno, IL-29 (PEG-Interferón lambda), R7025 (Maxy-alfa), Belerofon, interferón oral alfa, BLX-883 (Locteron), interferón omega, multiferón, medusa interferon, Albuferon o REBIF[®].

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de la polimerasa del virus de la hepatitis C, tal como ribavirina, virmidina, VHC POL, NM 283 (valopicitabina), MK-0608, 7-Fluoro-MK-0608, PSI-6130, R1626, PSI-6206, PSI-938, R1479, HCV-796, VX-950 (Telaprevir, Vertex), GS 9190 NN (Gilead), GS 9256 (Gilead), PSI-7792 (BMS), BI 207127 (BI), R7128 (Roche), sofosbuvir (Gilead Sciences, anteriormente PSI-7977 y GS-7977), PSI-938 (Pharmasset), VX-222 (Vertex), ALS-2200 (Vertex), ALS- 2158 (Vertex), MK-0608 (Merck), TMC649128 (Medivir), PF-868554 (Pfizer), PF-4878691 (Pfizer), ANA598 (Roche), VCH-759 (Vertex), IDX184 (Idenix), IDX375 (Idenix), A-837093 (Abbott), GS 9190 (Gilead), GSK625433 (GlaxoSmithKline), ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), INX-189 (Inhibitex) o EDP-239 (Enanta).

Preferiblemente, el uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación con ribavirina y un interferón anti-virus de la hepatitis C, tal como Intron A[®] (interferón alfa-2b) y Pegasys[®] (Peginterferon alfa-2a); Roferon A[®] (Interferón alfa-2a recombinante), Infergen[®] (interferón consenso; interferón alfacon-1), PEG-Intron[®] (interferón alfa-2b pegilado), Zalbin (alfainterferón alfa-2b), interferón omega, interferón lambda pegilado, y Pegasys[®] (interferón alfa-2a pegilado).

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C tal como ITMN-191, SCH 503034 (boceprevir), VX950 (telaprevir), VX985, VX500, VX813, PHX1766, BMS-650032, GS 9256, BI 201335, IDX320, R7227, MK-7009 (vaniprevir), TMC435, BMS-791325, ACH-1625, ACH-2684, ABT-450 o AVL-181.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de NS5A de VHC, tal como BMS-790052 (daclatasvir, Bristol-Myers Squibb), PPI-461 (Presidio Pharmaceuticals), PPI-1301 (Presidio Pharmaceuticals), IDX-719 (Idenix Pharmaceuticals), AZD7295 (Arrow Therapeutics, AstraZeneca), EDP-239 (Enanta), ACH-2928 (Achillion), ACH-3102 (Achillion), ABT-267 (Abbott) o GS-5885 (Gilead).

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con una vacuna contra el virus de la hepatitis C, tales como TG4040, PeviPROTM, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41, GNI-103, GenPhar Vacuna contra el VHC, C-Vaxin, CSL123, Hepavaxx C, ChronVac-C[®] o INNO0101 (E1).

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un anticuerpo monoclonal anti-virus de la hepatitis C, tal como MBL-HCV1, AB68 o XTL-6865 (anteriormente HepX-C); o un anticuerpo policlonal anti-virus de la hepatitis C, tal como cicavir.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inmunomodulador anti-virus de la hepatitis C, tal como Zadaxin[®] (timalfasina), SCV-07, NOV-205 u Oglufanida.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con inhibidor de ciclofilina, tal como enanta ciclofilina aglutinante, SCY-635 o Debio-025.

5 Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con Nexavar, doxorubicina, PI-88, amantadina, JBK-122, VGX-410C, MX-3253 (Ceglosivir), Suvus (BIVN-401 o viostat), PF-03491390 (anteriormente IDN-6556), G126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065, Bavutixinab (Tarvacin), Alinia (nitrazoxanida) o PYN17.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con telaprevir, boceprevir, interferón alfacon-1, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa 2a, interferón pegilado alfa 2b, ribavirina o combinaciones de los mismos.

10 Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de proteasa. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con telaprevir. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con boceprevir.

15 Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de proteasa y en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con telaprevir y en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con boceprevir y en combinación o
20 alternancia con ribavirina.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un inhibidor de proteasa y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con telaprevir y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más
25 compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con boceprevir y no en combinación o alternancia con ribavirina.

Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfacon-1. Preferiblemente, uno o más
30 compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa-2b. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2a pegilado. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2b pegilado.

35 Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón y en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfacon-1 y en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa-2b y en combinación o
40 alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2a pegilado y en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2b pegilado y en combinación o alternancia con ribavirina.

45 Preferiblemente, uno o más compuestos pueden administrarse en combinación o alternancia con uno o más de los segundos agentes proporcionados en el presente documento y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con un interferón y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfacon-1 y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos
50 proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa-2b y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2a pegilado y no en combinación o alternancia con ribavirina. Preferiblemente, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación o alternancia con interferón alfa 2b pegilado y no en combinación o
55 alternancia con ribavirina.

Ejemplos

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura particular está específicamente definida, son consistentes con

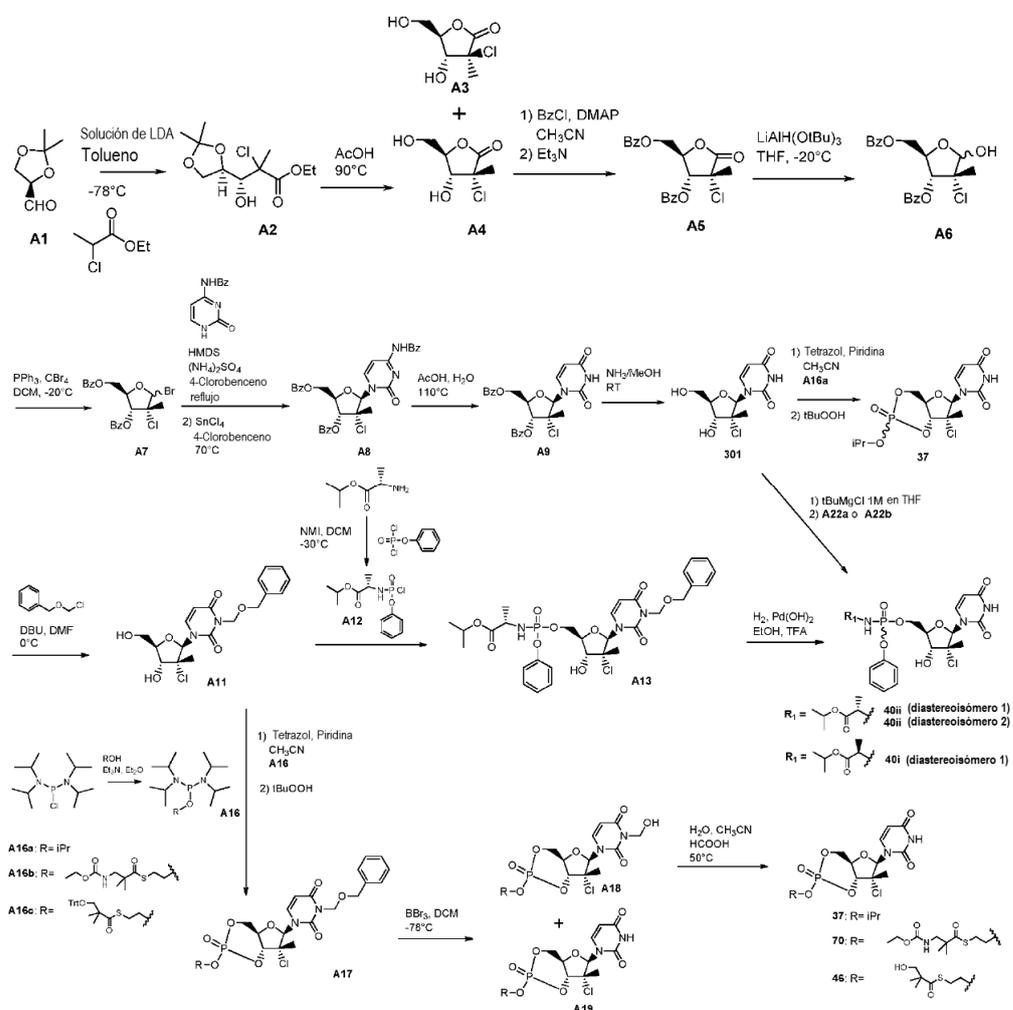
los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de la especificación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (Hertz); MHz (megaherzios); mmol (milimoles); hr o hrs (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electronebulización); TLC (cromatografía en capa fina); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); THF (tetrahidrofurano); CDCl_3 (cloroformo deuterado); AcOH (ácido acético); DCM (diclorometano); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado); EtOAc (acetato de etilo); MeOH (metanol); y BOC (t-butiloxicarbonilo).

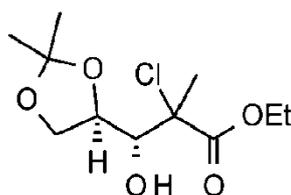
5 Para todos los ejemplos siguientes, se pueden utilizar métodos estándar de tratamiento y purificación conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$ (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas aquí ilustradas pretenden ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la divulgación.

Ejemplo 1

15 Preparación de análogos de nucleósidos de 2'-cloro 2'-metilo

Esquema 1



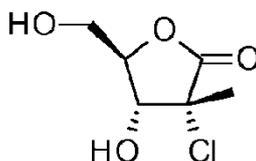


Un matraz con pestaña de 5 L se equipó con un termómetro, entrada de nitrógeno, embudo de adición ecualizador de presión, burbujeador y un Suba-Seal. Se añadió una solución de metil litio (1.06 L, 1.6 M en dietiléter, 1.7 equiv) y la solución se enfrió a aproximadamente -25°C. Se añadió diisopropilamina (238 ml, 1.7 equiv.) usando el embudo de goteo durante aproximadamente 40 minutos. La reacción se dejó en agitación, permitiendo calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se aplicaron CO_{2(s)}/refrigeración por acetona a la solución de LDA, que se enfrió a aproximadamente a -70°C.

La solución de dimetilacetal de R-gliceraldehído (50% en DCM) se evaporó a ~100 mbar a una temperatura de baño de 35°C, para eliminar el DCM, luego se sometió a destilación azeotrópica con hexano anhidro (200 ml), bajo las mismas condiciones de Büchi. Se usó ¹H RMN para confirmar que quedaban todos menos rastros de DCM.

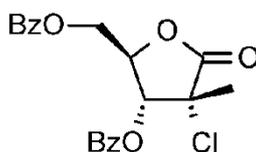
El aldehído fresco (130 g, 1 mol) y 2-cloropropionato de etilo (191 ml, 1.5 equiv.) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 1 litro, que se llenó con tolueno (800 ml). Esta solución se enfrió en un baño de CO_{2(s)}/acetona y se añadió mediante una cánula a la solución de LDA durante aproximadamente 50 minutos, manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción en menos de -60°C. La mezcla se agitó con enfriamiento (la temperatura interna descendió lentamente a ~ -72°C) durante 90 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos usando un baño de agua. Esta solución se añadió a una solución de dihidrógeno fosfato de sodio equivalente a 360 g de NaH₂PO₄ en 1.5 l de hielo/agua, durante aproximadamente 10 minutos, con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se transfirió a un embudo de separación, y se sometió a partición. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 1 L, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron a vacío (hasta 20 mbar). El aceite resultante se hidrolizó en crudo.

(3R,4R,5R)-3-cloro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiloxolan-2-ona (A4):



El aceite crudo A2 se recogió en ácido acético (1.5 L, 66% en agua) y se calentó a 90°C durante una hora, luego se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Una vez que la mezcla se hubo enfriado a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron al vacío, y se destilaron azeotrópicamente con tolueno (500 ml). El aceite resultante se combinó con algún material mixto de una síntesis anterior y se columnas en dos porciones (cada una ~ 1.25 L de sílice, 38 → 75% de EtOAc en DCM). El más bajo de los dos puntos principales es el material deseado; las fracciones que contenían este material como componente principal se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar 82 g de un sólido naranja cuya ¹H RMN mostró que el material tenía una pureza de aproximadamente 57% (del resto 29% era el epímero indicado). Este material se recrystalizó en tolueno/butanona (600 ml/~ 185 ml), siendo la butanona el disolvente "bueno". El sólido resultante se filtró, se lavó con tolueno y hexano, y se secó a vacío para dar un producto de aproximadamente 92% de pureza (30 g).

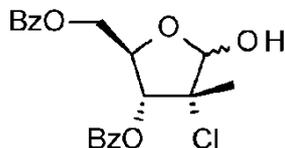
Benzoato de (2R,3R,4R)-2-[(benzoiloxi)metil]-4-cloro-4-metil-5-oxoxolan-3-ilo (A5):



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 L con un agitador superior, un termómetro y un embudo de adición ecualizador de presión (→N₂). Se añadió el intermedio A4 (160 mmol) en acetonitrilo (1 L), seguido de 4-dimetilaminopiridina (3.2 mmol) y cloruro de benzoilo (352 mmol). Finalmente, se añadió trietilamina (384 mmol) durante 10 minutos usando el embudo de goteo. La adición de la trietilamina se acompaña de una exotermia leve, que evitó la adición de un baño de agua fría para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (2 L) y salmuera semisaturada (2 L), y se sometió a partición. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio al 50%/salmuera al 25% (1.5 L) y se secaron sobre sulfato de sodio, para dar 62 g de sólido. Esto se recrystalizó en 1.8 L de tolueno/trimetilpentano 1:1 (95°C), para dar 52.4 g de producto.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.91 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 5.12\text{Hz}$ y $J = 12.57\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J = 3.29\text{Hz}$ y $J = 12.68\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.66 (m, 6H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 411.1$ (MNa^+).

3,5-Di-O-benzoil-2-C-cloro-2-C-metil-D-ribofuranosa (A6):



5

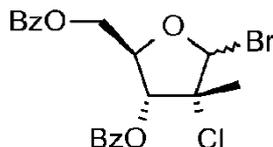
A una solución de A5 (14.48 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) se añadió en atmósfera inerte a -35°C , $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (1M en tetrahidrofurano, 21.7 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -20°C y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl , manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . Se añadió acetato de etilo y la suspensión blanca se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 0 a 20%). El producto se secó a vacío (50°C) durante la noche para proporcionar el intermedio esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 96% (mezcla α/β : 45/55).

10

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.74 (s, 1.75 H_β), 1.76 (s, 1.25 H_α), 4.42-4.69 (m, 3H), 5.30 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.55 H_β), 5.43-5.47 (m, 0.45 H_α), 5.60 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.55 H_β), 5.78 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.45 H_α), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 413$ (MNa^+).

15

Bromuro de 3,5-Di-O-benzoil-2-C-cloro-2-C-metil-D-arabinofuranosilo (A7):

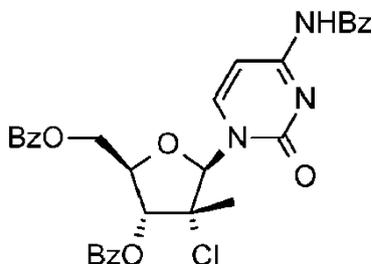


A una solución de A6 (12.80 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se añadió en atmósfera inerte a -20°C , trifetilfosfina (18.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -20°C y se añadió CBr_4 (19.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó después durante 1 hora a -20°C . El crudo se concentró parcialmente a presión reducida (temperatura del baño por debajo de 30°C) y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 0 a 30%) para proporcionar una mezcla de azúcar β A7a (1.67 g) y azúcar α A7b (2.15 g) como una goma incolora con un rendimiento global del 66%.

20

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): azúcar β , δ (ppm) 1.93 (s, 3H), 4.60-4.88 (m, 3H), 6.08 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H); azúcar α , δ (ppm) 1.88 (s, 3H), 4.66-4.89 (m, 3H), 5.37 (d, $J = 4.88\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.54-7.65 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.14-8.20 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 476/478$ (MNa^+).

3',5'-Di-O-benzoil-2'-C-cloro-2'-C-metil-4-benzoil-citidina (A8):



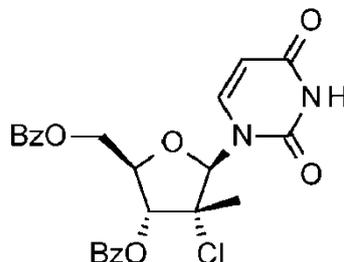
35

A una suspensión de N-benzoil citosina (9.48 mmol) y una cantidad catalítica de sulfato de amonio en 4-clorobenceno (24 ml) se añadió HMDS (28.44 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 140°C . El disolvente se eliminó en atmósfera inerte y el residuo se recogió en 4-clorobenceno (15 ml). A continuación, se añadió gota a gota A7b (4.74 mmol) en clorobenceno (10 ml) a la mezcla de reacción seguido de SnCl_4 (14.22 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y una solución saturada de NaHCO_3 . La suspensión blanca se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el intermedio esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 89%.

40

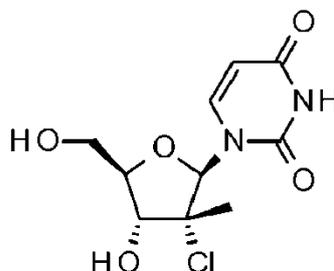
^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.58 (s, 3H), 4.68-4.81 (m, 3H), 5.68 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.39-7.76 (m, 9H), 7.88-8.07 (m, 6H), 8.30 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 588$ (MH^+).

3',5'-Di-O-benzoil-2'-C-cloro-2'-C-metiluridina (A9):



- 5 Una suspensión de A8 (4.19 mmol) en una mezcla de ácido acético/agua (67 ml/17 ml, v/v), se calentó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (tres veces) para proporcionar el intermedio esperado en rendimiento cuantitativo en forma de un aceite que se usó directamente para la siguiente etapa; MS (ESI) $m/z = 485$ (MH^+).

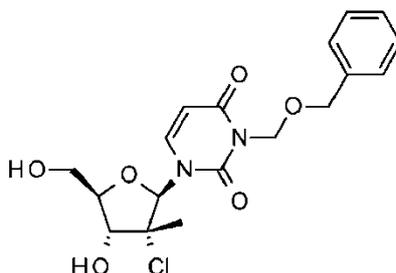
2'-C-Cloro-2'-C-metiluridina (301):



- 10 El Intermedio A9 (4.19 mmol) en amoníaco metanólico 7 N (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, se diluyó con agua y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y el agua se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel RP18 (eluyente: agua/acetonitrilo 0 a 40%) para proporcionar el compuesto esperado puro como una espuma blanca con un rendimiento del 79%.

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.44 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 3H), 5.39 (t, $J = 4.45$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 8.26$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 5.72$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.90$ Hz, 1H), 11.44 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 277$ (MH^+).

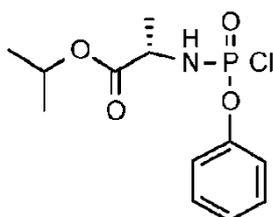
2'-C-Cloro-2'-C-metil-3-benciloximetiluridina (A11):



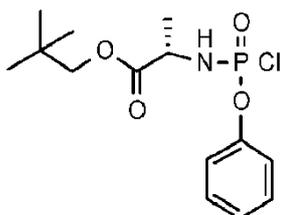
- 20 A una solución de 301 (0.361 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se añadió a -5°C, DBU (0.723 mmol) seguido de cloruro de benciloximetilo (0.542 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos entre -5°C y 5°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 0 a 10%) para proporcionar el intermedio puro esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 80%.

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.41 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.43 (t, $J = 4.46$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 4.46$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 8.25 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 397$ (MH^+).

(2S)-2-[[cloro(fenoxi)fosforil]amino]propanoato de isopropilo (A12a):



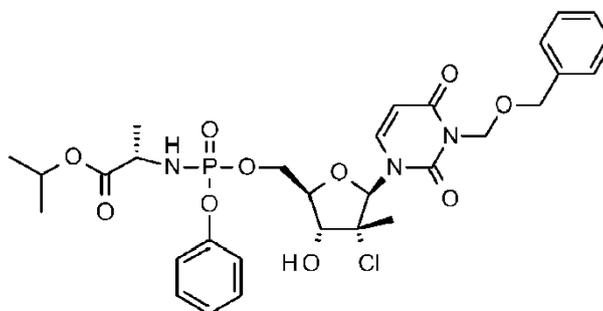
(2S)-2-[[cloro(fenoxi)fosforil]amino]propanoato de 2,2-dimetilpropilo (A12b):



- 5 A una solución de aminoéster, se añadió sal de HCl (0.434 mmol) en diclorometano anhidro (o acetonitrilo) (4 ml) (3 veces vacío/nitrógeno) en nitrógeno a -30°C de fenilclorofosfato (0.434 mmol) seguido de N-metilimidazol (2.90 mmol) (o solo 1.45 mmol para A12b). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 1 hora. La reacción se controló mediante LC/MS (la muestra se inactivó con metanol o agua) para verificar la formación completa del intermedio A12a esperado [MS (ESI) m/z = 302 (MH⁺)(compuesto OMe)] o A12b [MS (ESI) m/z = 314 (MH⁺)].

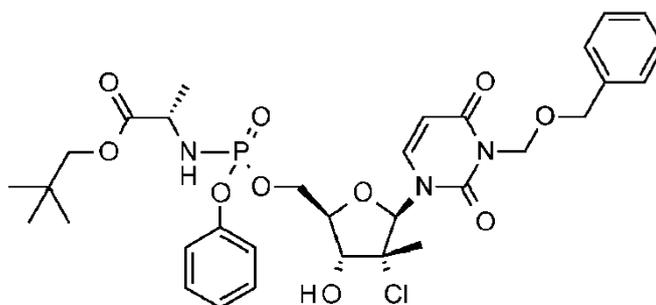
Compuesto (A13a), (A13b) o (83ii):

- 10 A la mezcla de reacción previa que contenía A12 se añadió A11 (o 302) (0.29 mmol) a -25°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y luego se diluyó con diclorometano y agua (o con NaHCO₃ y EtOAc). La capa orgánica se extrajo, se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 0 a 10%) (seguido de HPLC preparativa para A29).
- 15 Compuesto (A13a):



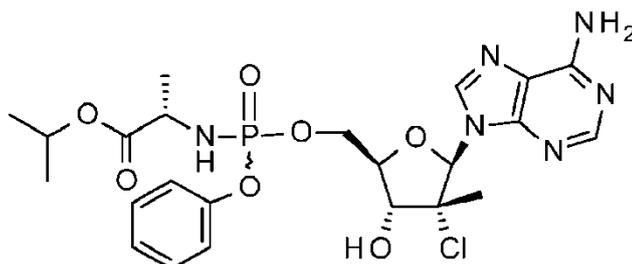
Mezcla de diastereoisómeros; MS (ESI) m/z= 666 (MH⁺).

Compuesto (A13b):



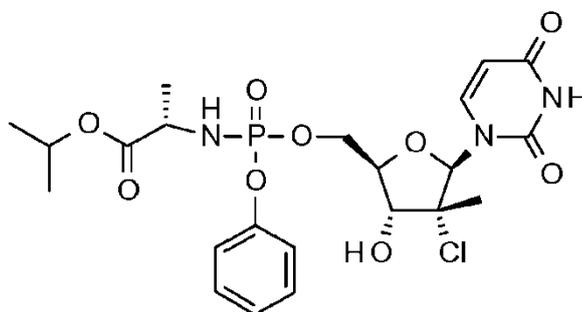
- 20 Mezcla de diastereoisómeros; MS (ESI) m/z = 692.3 (MH⁺).

Compuesto (83ii):



Sólido vidrioso; ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.19-1.24 (m, 9H), 1.35 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 4.41 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.98 (hepteto, $J = 6.28\text{Hz}$, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.96 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 569.20$ (MH^+).

Compuestos (40iia) y (40iib):

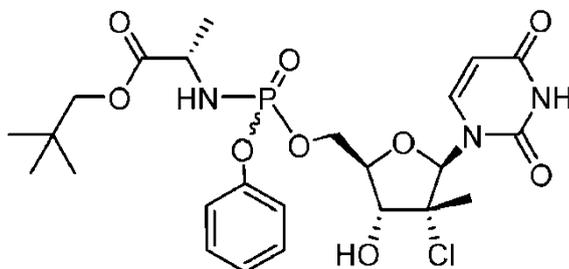


A una solución de A13 (0.29 mmol) en etanol anhidro (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2.9 mmol) gota a gota (luego 3 veces purgas de vacío/nitrógeno), seguido de hidróxido de paladio (20% sobre carbono). La mezcla de reacción se purgó 3 veces con vacío/nitrógeno, y 3 veces con vacío/hidrógeno y luego se agitó en hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida, y el compuesto crudo se purificó por MS/HPLC preparativa para proporcionar dos compuestos puros con un rendimiento global del 48%.

Compuesto 40ii (diastereoisómero 1): sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.22-1.26 (m, 6H), 1.37 (d, $J = 7.08\text{ Hz}$, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.97-5.07 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 4.20 (s, 1P); MS (ESI, EI^+) $m/z = 546$ (MH^+).

Compuesto 40ii (diastereoisómero 2): sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.24-1.26 (m, 6H), 1.36 (d, $J = 7.04\text{ Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.47 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 546$ (MH^+).

Compuesto 42ii:



El compuesto 42ii se sintetizó a partir del compuesto A13b (0.144 mmol) como se describe para el compuesto 40ii.

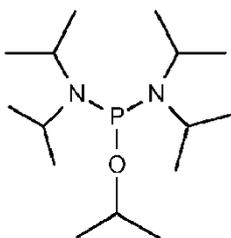
Sólido blanco; ^1H RMN (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.94 (s, 9H), 1.40 (d, $J = 7.10\text{ Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 10.43\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J = 10.44\text{ Hz}$, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 8.18\text{ Hz}$, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.18\text{ Hz}$, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz) δ (ppm) 3.68 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 574.08$ (MH^+).

Método general A

Se usó el siguiente procedimiento para obtener los compuestos intermedios A16a, A16b, A16c y A16d.

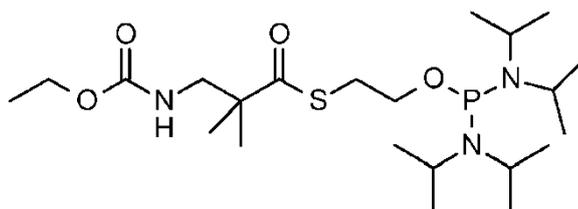
- 5 Se añadió trietilamina a una solución de 2-bis(diisopropilamino)clorofosfina (4.25 mmol) en dietil éter anhidro (5 mL/mmol) (3 veces vacío/nitrógeno) bajo nitrógeno a -15°C (12.70 mmol) seguida por una solución de un alcohol apropiado (5.08 mmol) en éter anhidro (2.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 1.5 horas y luego se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un Autocup (0.45 μm) para eliminar las sales y se lavó con dietil éter. El filtrado se evaporó a presión reducida bajo nitrógeno para dar el intermedio esperado.

2-bis(diisopropilamino)isopropoxifosfina (A16a):



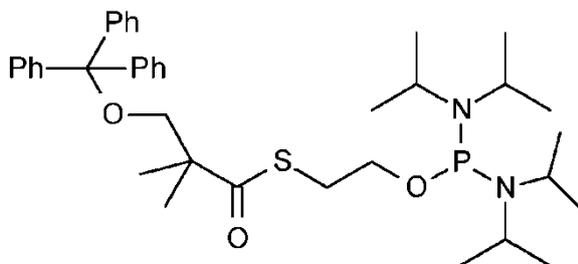
- 10 Aceite incoloro; 94% de rendimiento; ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 114.98 (s, 1P).

S-[2-bis(diisopropilamino)fosfaniloxietil]-3-(etoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropanoato (A16b):



Aceite amarillo; rendimiento cuantitativo; ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ 124.62 (s, 1P).

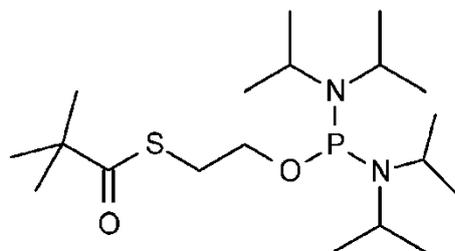
S-[2-bis(diisopropilamino)fosfaniloxietil]-2,2-dimetil-3-tritiloxi-propanoato (A16c):



15

Rendimiento cuantitativo; ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ 124.79 (s, 1P).

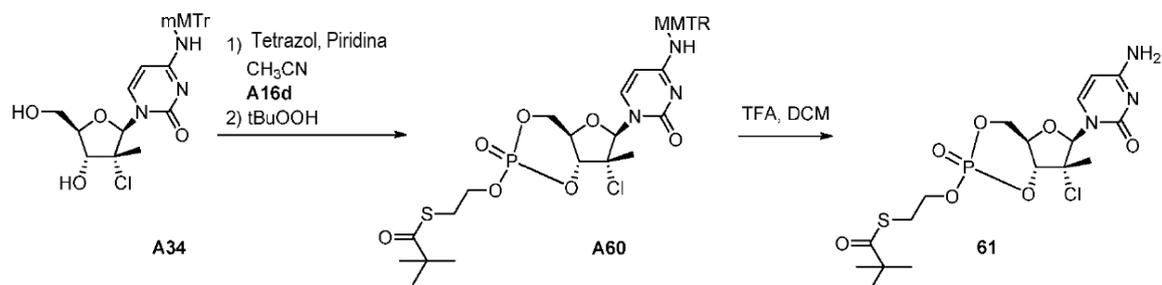
S-[2-bis(diisopropilamino)fosfaniloxietil]2,2-dimetilpropanoato (16d):



Rendimiento cuantitativo; ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ 124.83 (s, 1P).

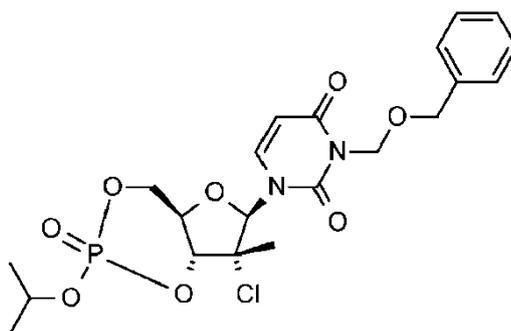
- 20 Método general B

El siguiente procedimiento se usó para obtener los productos intermedios A17a, A17b, A17c, 37 y A60.

Esquema 6

5 A una solución de A11 (o A34) (1.41 mmol) en piridina anhidra (6.5 mL/mmol) se añadió tetrazol (0.45 M en acetonitrilo) (6.5 mL/mmol). La solución se enfrió a -5°C y se añadió una solución de A16 (2.12 mmol) en acetonitrilo anhidro (3.2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añadió hidroperóxido de tert-butilo (5-6 M en decano) (0.5 mL/mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar la mezcla esperada de intermedios correspondientes.

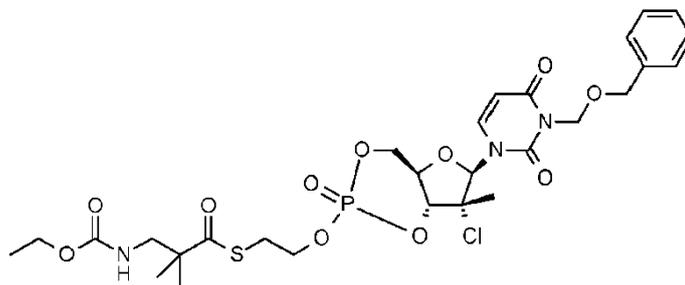
Compuesto (A17a):



10

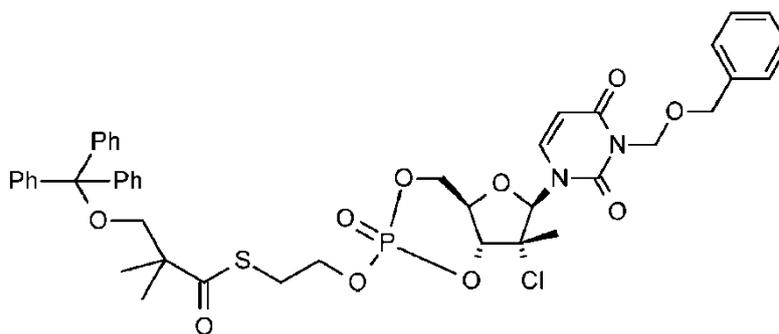
Goma incolora; 90%; MS (ESI) m/z= 501 (MH⁺).

Compuesto (A17b):



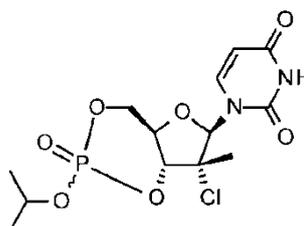
Aceite incoloro; rendimiento cuantitativo; MS (ESI) m/z= 690 (MH⁺).

15 Compuesto (A17c):



Goma incolora; 11%; MS (ESI) m/z = 859 (MH⁺).

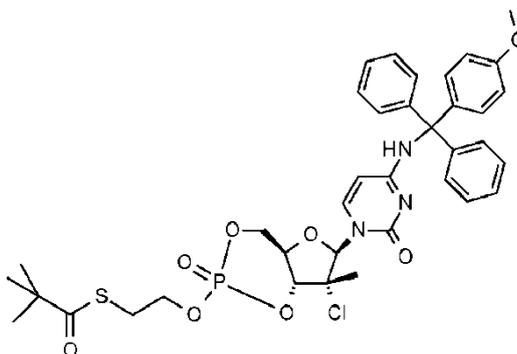
Compuesto 37 (diastereoisómero 2):



- 5 En este caso, se añadió *tert*-butilhidroperóxido a 0°C y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a esta temperatura. Después de la concentración, el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de HCl 1N. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y mediante cromatografía en gel de resolución rápida RP18 para separar los 2 diastereoisómeros. Sólido blanco; 19% de rendimiento.

10 ¹H RMN (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 1.39-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.50-4.82 (m, 5H), 5.78 (d, *J* = 8.12Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.20Hz, 1H); ³¹P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) -5.55 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 381 (MH⁺).

Compuesto (A60):



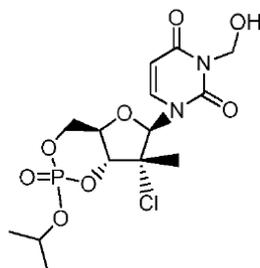
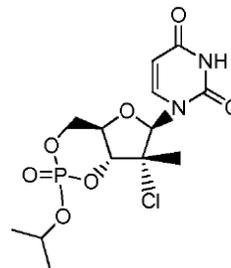
- 15 Después de la concentración, el producto crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución 1N de HCl, H₂O y salmuera. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/etanol 0 a 2%). 52% de rendimiento; MS (ESI) m/z = 754 (MH⁺).

Método general C

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos intermedios A18a (mezcla de diastereoisómeros) y 37 (mezcla de diastereoisómeros), 70 (diastereoisómero puro) y 46 (diastereoisómero puro).

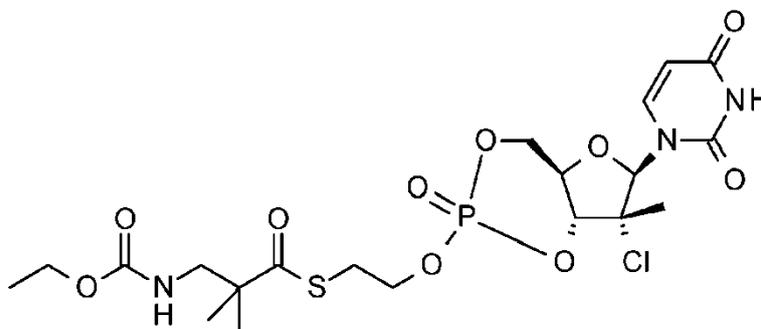
- 20 A una solución del intermedio A17 (1.71 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) en nitrógeno se añadió gota a gota a -78°C una solución de tribromuro de boro (1.0 M) en diclorometano (5.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego, se añadió una solución de tribromuro de boro (1.0 M) en diclorometano anhidro (5.12 mmol) gota a gota una segunda vez, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ añadida a -78°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla bruta.

25 Compuestos (A18a) y (37):

**A18a** (mezcla de diastereómeros)**37** (mezcla de diastereómeros)

El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 0 a 10%) para proporcionar un sólido amarillento con un rendimiento global del 20%, que corresponde a una mezcla de 4 compuestos; MS (ESI) $m/z = 411$ (MH^+); MS (ESI) $m/z = 381$ (MH^+).

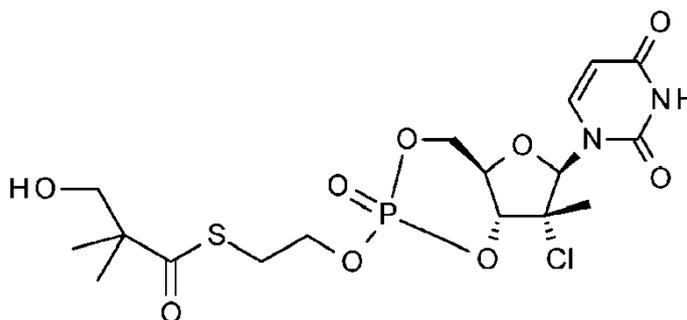
5 Compuesto (70):



La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC preparativa para dar el diastereoisómero esperado puro como un sólido blanco; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.24 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 6.26$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 6.65$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.03$ Hz, 2H), 4.23-4.30 (m, 3H), 4.44-4.61 (m, 2H), 4.68-4.77 (m, 1H), 5.07 (brs, 1H), 5.82 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 161.98 MHz) δ (ppm) -4.56 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 570$ (MH^+).

10

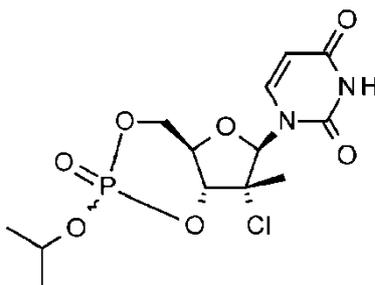
Compuesto (46):



El producto crudo se purificó directamente por HPLC preparativa para dar el diastereoisómero esperado puro como un sólido blanco con un rendimiento del 15%; 1H RMN (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.23 (s, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 6.49$ Hz, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 4.59-4.75 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz) δ (ppm) -5.44 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 499$ (MH^+).

15

Compuestos (37a) y (37b):

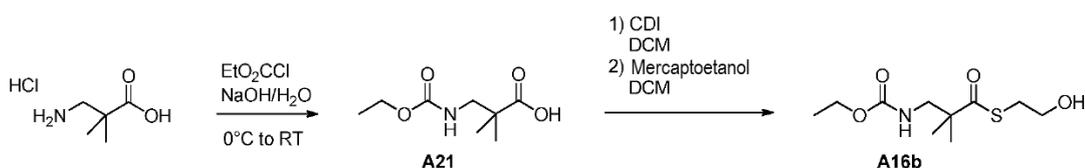


5 A una solución de A18a (0.24 mmol) en una mezcla de agua/acetonitrilo (1/1: 6 ml) se añadió ácido fórmico (0.5 ml + 0.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 horas y a 55°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el compuesto en crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 4 a 10%) para proporcionar dos diastereoisómeros puros con un rendimiento global del 63%.

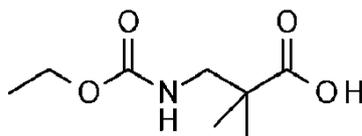
Compuesto 37 (diastereoisómero 1): sólido blanco; ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ (ppm) 1.42-1.46 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.62-4.82 (m 3H), 5.78 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H); ³¹P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) - 7.37 (s, 1P); MS (ESI) *m/z*= 381, (MH⁺).

10 Compuesto 37 (diastereoisómero 2): sólido blanco; ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ (ppm) 1.39-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.50-4.82 (m, 5H), 5.78 (d, *J* = 8.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H); ³¹P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) -5.55 (s, 1P); MS (ESI) *m/z*= 381, (MH⁺).

Esquema 2

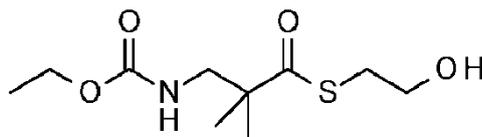


Ácido 3-(etoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-propanoico (A21):



15 A una solución de hidrocloreto de ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico (65.10 mmol) en NaOH 2N (60 ml) a 0°C se añadieron al mismo tiempo cloroformato de etilo (65.10 mmol) y NaOH 2N (130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción no fue completa, por lo que se añadieron nuevamente cloroformato de etilo (65.10 mmol) y NaOH 2N (130 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. La capa acuosa se extrajo dos veces con dietil éter y se acidificó a 0°C con HCl 2N. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un aceite amarillo en 73% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.20-1.26 (m, 9H), 3.29-3.32 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 5.15 (sib, 1H); MS (ESI) *m/z*= 190 (MH⁺).

25 3-(etoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-propanoato de S-(2-hidroxi-etilo) (A16b):



30 A una solución del intermedio A21 (47.5 mmol) en DCM (1 mL/mmol) a temperatura ambiente se añadió CDI en porciones (61.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió DCM (5 mL/mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C antes de la adición de 2-mercaptoetanol (61.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel

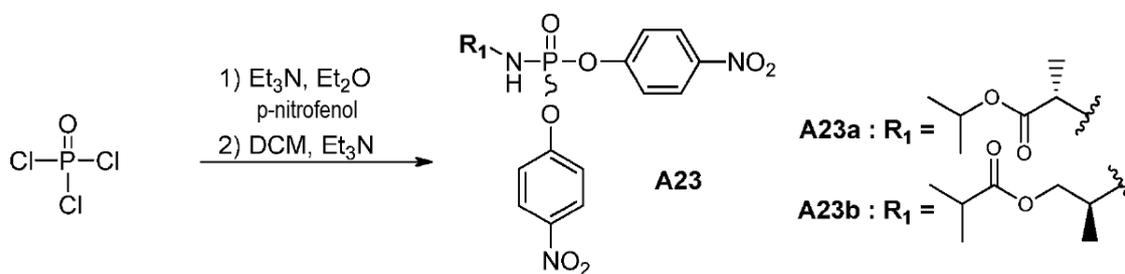
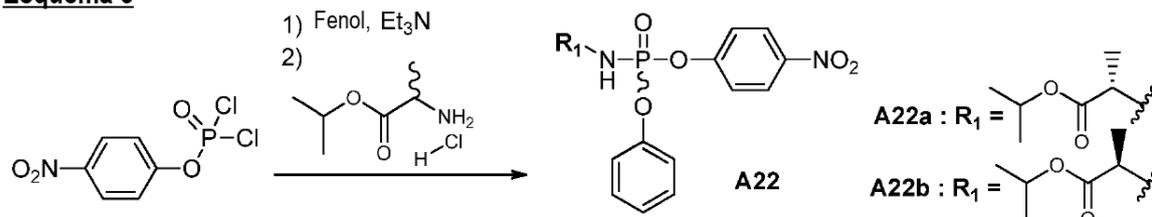
de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 0 a 10%) para dar el intermedio esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 94%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 3.08 (t, J = 5.90 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.70 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.90 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 5 (brs, 1H); MS (ESI) m/z = 272 (MNa⁺).

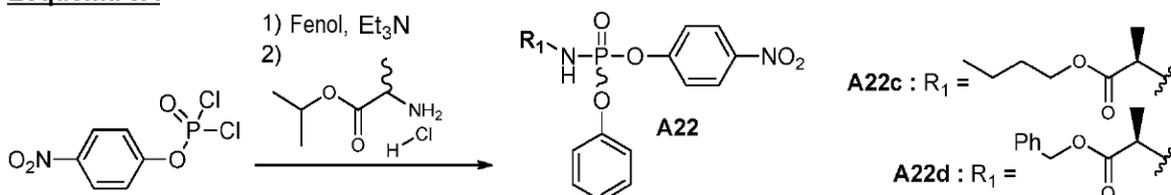
5 Método general D

Se usó el siguiente procedimiento para obtener los compuestos intermedios A22a, A22b, A22c y A22d.

Esquema 3

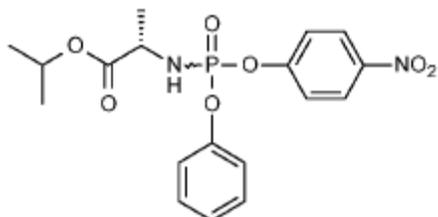


Esquema 3A



- 10 A una solución en agitación de 4-nitrofenil diclorofosfato (Aldrich) (14.91 mmol) en DCM (30 mL) se añadió una solución de fenol (Aldrich) (14.91 mmol) y TEA (16.40 mmol) en DCM (30 mL) a -78°C durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego, se transfirió a otro matraz de fondo redondo que contenía hidrocloreto de isopropil éster de L- o D-alanina (14.91 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C. A la mezcla se añadió TEA (31.31 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con acetato de etilo (45 mL) y el sólido blanco se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-éter de petróleo/acetato de etilo al 20%) para dar el intermedio esperado.
- 15

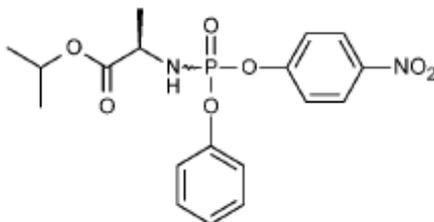
(2S)-2-[[[4-nitrofenoxi)-fenoxi-fosforil]amino]propanoato de isopropilo (A22a):



ES 2 674 980 T3

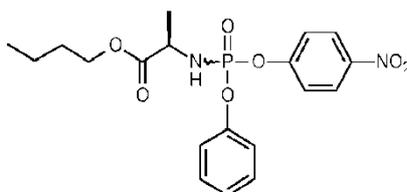
60% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.15 (d, $J = 6.26\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J = 6.26\text{Hz}$, 3H), 1.33 (m, 3H), 3.83 (dd, $J = 9.7$ y 11.76Hz , 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.94 (heptuplete, $J = 6.26\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 8.16 (dd, $J = 1.72$ and 9.07Hz , 2H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI) $m/z = 409.14$ (MH^+).

5 (2R)-2-[[4-nitrofenoxi]-fenoxi-fosforil]amino]propanoato de isopropilo (A22b):



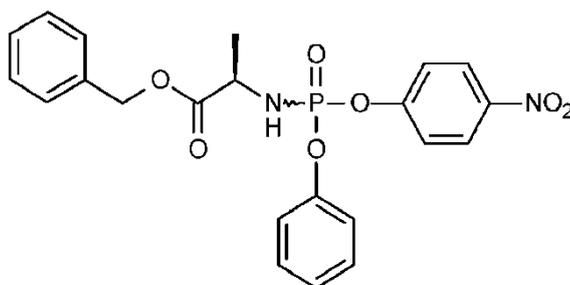
10 80% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (d, $J = 6.28$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.28$ Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (heptuplete $J = 6.30\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd, $J = 1.74\text{Hz}$ y 8.95Hz , 2H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI) $m/z = 409.14$ (MH^+).

(2R)-2-[[4-nitrofenoxi]-fenoxi-fosforil]amino]propanoato de butilo (A22c):



15 72% de rendimiento; aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0.92 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.23 (dd, $J = 1.77\text{Hz}$ y 9.01Hz , 2H); MS (ESI) $m/z = 423$ (MH^+).

(2R)-2-[[4-nitrofenoxi]-fenoxi-fosforil]amino]propanoato de bencilo (A22d):



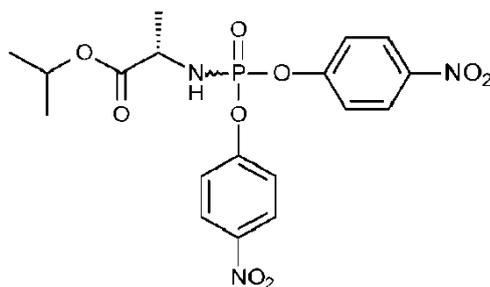
20 89% de rendimiento; aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.41-1.44 (m, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 9H), 8.16-8.21 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 457$ (MH^+).

20 Método general E

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos intermedios A23a y A23b.

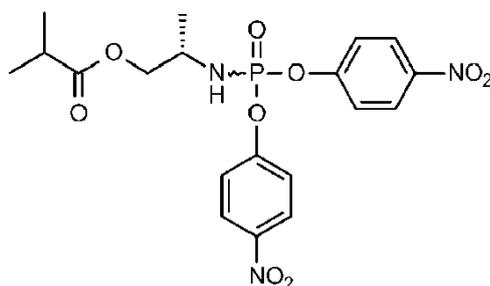
25 A una solución en agitación de p-nitrofenol (20.2 mmol) en Et_2O (100 mL) a -10°C (o -80°C) en nitrógeno se añadió cloruro de fosforilo (10.1 mmol) seguido de TEA (20.2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en DCM (100 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió el compuesto amino (10.1 mmol) seguido de TEA (20.2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 0 a 70%) para dar el intermedio esperado.

(2S)-2-[bis(4-nitrofenoxi)fosforilamino]propanoato de isopropilo (A23a):



Aceite amarillento; 31% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.23-1.25 (m, 6H), 1.42 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 5.02 (heptuplete, $J = 6.23\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.46 (m, 4H), 8.25 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 4H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ (ppm) -3.60 (s, 1P).

5 2-metilpropanoato de [(2S)-2-[bis(4-nitrofenoxi)fosforilamino]propilo] (A23b):



Sólido amarillento; 50% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (d, $J = 6.93\text{Hz}$, 6H), 1.24 (d, $J = 6.73\text{Hz}$, 3H), 2.51 (heptuplete, $J = 6.99\text{Hz}$, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.88$ y 12.40Hz , 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.97-4 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 5.55$ and 11.31Hz , 1H), 7.40-7.45 (m, 4H), 8.26 (d, $J = 9.07\text{Hz}$, 4H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ (ppm) -3.07 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 468$ (MH^+).

10

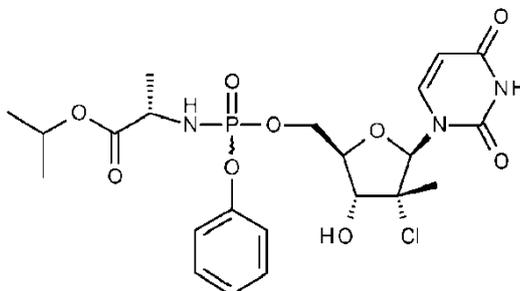
Método general F

Se usó el siguiente procedimiento para obtener los compuestos 40i y 40ii.

A una solución del compuesto 301 (15 mmol) en THF (5 mL/mmol) se añadió cloruro de tert-butilmagnesio (1M en THF) (31 mmol) durante un período de 10 minutos. Se añadió el intermedio A22 (18 mmol) apropiado en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM-DCM/MeOH al 2%) para separar los diastereoisómeros.

15

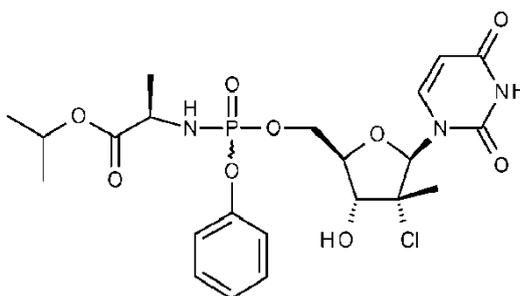
20 Compuesto 40ii (diastereoisómero 2):



Sólido blanco; 13% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.24-1.26 (m, 6H), 1.36 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.47 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 546.2$ (MH^+).

25

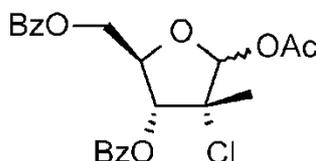
Compuesto 40i (diastereoisómero 1):



En este caso, después de la cromatografía sobre gel de sílice, la mezcla de diastereoisómeros se purificó por HPLC preparativa.

- 5 Sólido blanco; 3% de rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.25 (d, $J = 6.25\text{Hz}$, 6H), 1.38 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 1.62$ and 9.24Hz , 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 5.03 (heptuplete, $J = 6.26\text{Hz}$, 1H), 5.56 (dd, $J = 2.29$ and 8.18Hz , 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 8.06 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.35 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 546.20$ (MH^+).

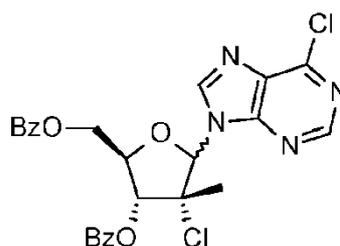
Acetato de 3,5-Di-O-benzoil-2-C-cloro-2-C-metilrabinofuranosilo (A25):



- 10 Se añadió una solución del compuesto A6 (84.44 mmol) en piridina (400 mL) en DMAP de nitrógeno (0.06 g/mmol) seguido de la adición a 0°C de Ac_2O (844.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución de HCl 1N y una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE a PE/EtOAc 60/40) para dar el intermedio esperado con un rendimiento del 82%.
- 15

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.43 (dd, $J = 4.30$ y 11.7Hz , 1H), 4.65-4.74 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 7.89\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 2H).

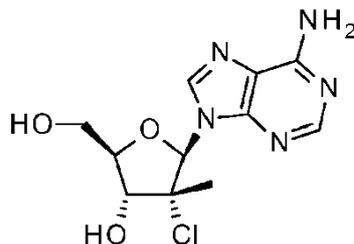
Compuesto (A26):



- 20 Primer procedimiento: una solución de 6-cloropurina (99.3 mmol), BSA (66.2 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó a 110°C bajo nitrógeno durante 45 minutos. Se añadió una solución del compuesto A7 (33.1 mmol) en tolueno (150 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, seguido de la adición de TMSOTf (115.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a una solución de 300 mL de solución saturada de bicarbonato y 200 mL de EtOAc. La capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc y la capa orgánica se secó por filtración a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 95/5) para dar una mezcla de compuestos α y β en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 24%.
- 25

- 30 Segundo procedimiento: A una solución del compuesto A25 (11.55 mmol) y 6-cloropurina (12.68 mmol) en acetonitrilo (115 mL) se añadió en nitrógeno DBU (34.65 mmol), seguido de la adición a 0°C de TMSOTf (46.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas y luego, se añadió lentamente a una solución saturada de NaHCO_3 a 0°C . Se añadió EtOAc y la capa acuosa se extrajo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 98/2) para dar una mezcla de compuestos α y β en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 50%; MS (ESI) $m/z = 527$ (MH^+).
- 35

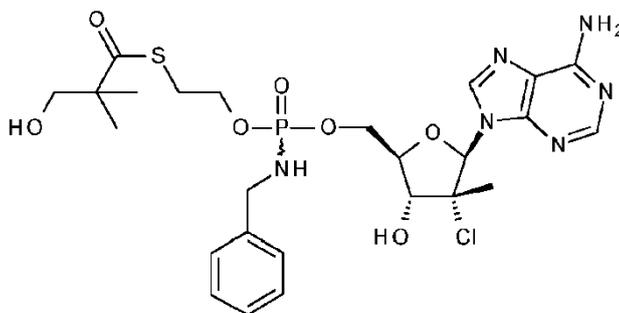
2'-C-Cloro-2'-C-metiladenosina (302):



Una solución del compuesto A26 (14.9 mmol) en solución de amoniacó 7N en metanol se saturó a 0°C con gas amoniacal. La mezcla de reacción en un cilindro de acero sellado se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. El sólido blanco se filtró, se lavó con EtOAc y se secó. El sólido se purificó por cromatografía en gel con resolución rápida RP18 para dar el compuesto β puro en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 18%.

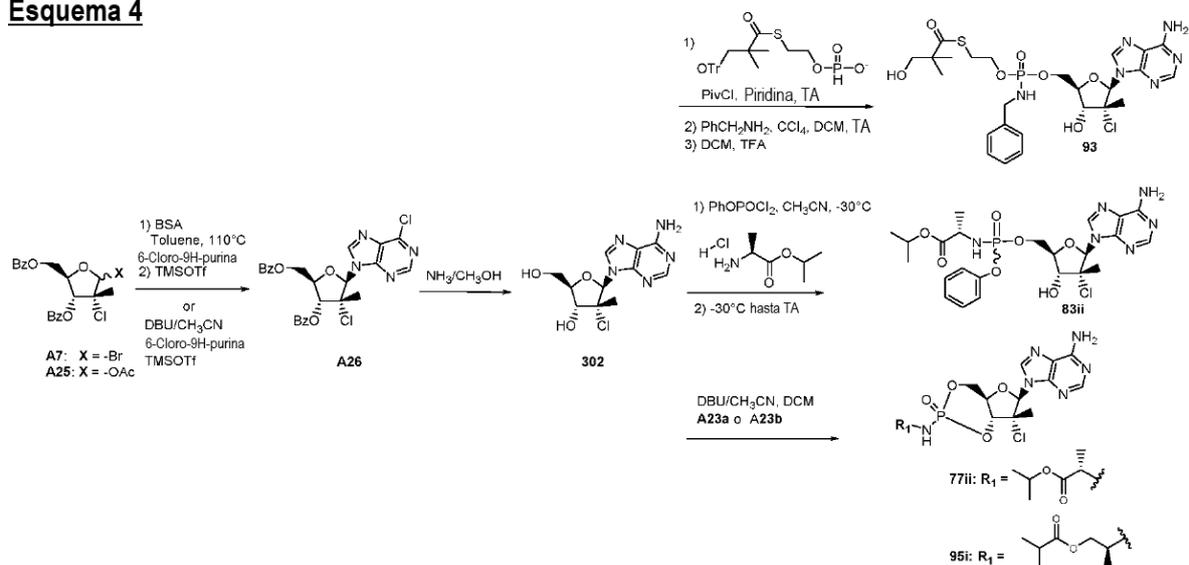
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 1.18 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.27$ y 8.77Hz , 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 6.04\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.37 (brs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 300$ (MH $^+$).

Compuesto (93):



A una solución del compuesto 302 (1 mmol) y H-fosfonato (1.5 mmol) en piridina (12 mL/mmol) a 0°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se añadió a una solución en agitación de NH_4Cl 0.5 M (25 mL) y EtOAc (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl 0.5 M, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se disolvió con DCM (12 mL) y CCl_4 (6 mL). Se añadió benzilamina (5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 95/5) para dar un sólido incoloro. El producto se disolvió en DCM (12 mL) y se añadió TFA (0.3 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH 90/10) y mediante HPLC preparativa para dar el compuesto puro en forma de un sólido blanco con 26% de rendimiento.

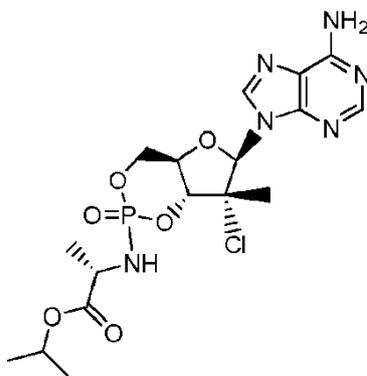
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 1.08 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 4.85\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.98 (m, 4H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 5.67-5.74 (m, 1H), 6.15 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 5H), 7.38 (brs, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 9.74 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 629.24$ (MH $^+$).

Esquema 4**Método general G**

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 77ii y 95i.

- 5 A una solución del compuesto 302 (0,67 mmol) y DBU (1,53 mmol) en CH₃CN (25 mL/mmol) se añadió en nitrógeno el compuesto apropiado A23 (0,80 mmol) disuelto en DCM (25 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El crudo (mezcla de diastereoisómeros) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 90/10) para dar el compuesto puro esperado.

Compuesto (77ii):

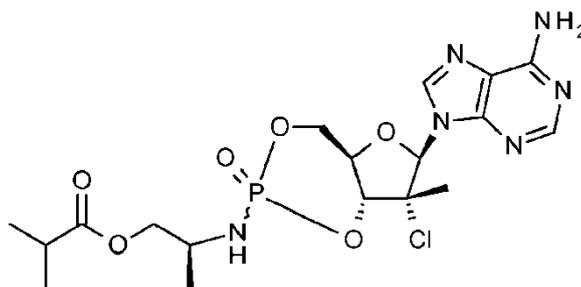


10

En este caso, el compuesto puro esperado se obtuvo después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC preparativa; Sólido blanco; 21% de rendimiento; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 1.28 (d, J = 6.25Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.25Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.93Hz, 3H), 3.94-4.10 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 3H), 5.09 (heptuplete, J = 6.23Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.89 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 2.96 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 475.20 (MH⁺).

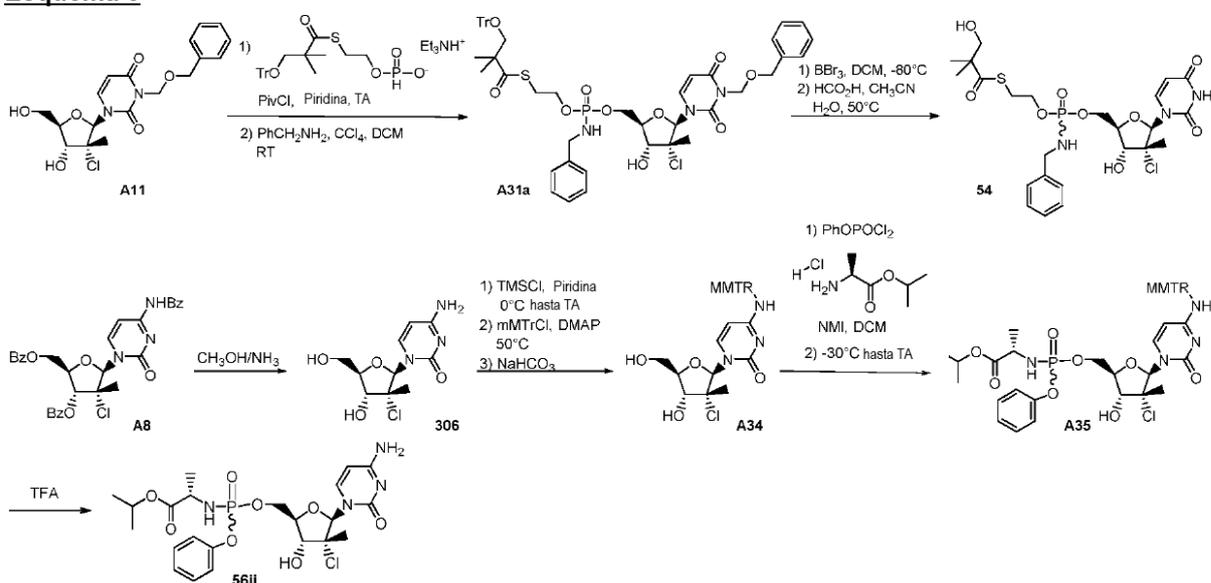
15

Compuesto (95i):

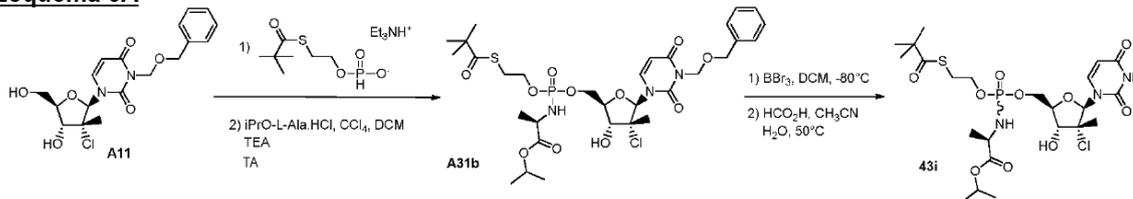


5 Polvo amarillento; 15% de rendimiento; 1H; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.09 (dd, $J = 1.15$ and 6.98Hz , 6H), 1.14 (d, $J = 6.62\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.34- 3.42 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 6.27$ y 10.71Hz , 1H), 4.03 (dd, $J = 6.26$ y 10.74Hz , 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 5.63-5.69 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.45 (brs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.63 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 489.1$ (MH^+).

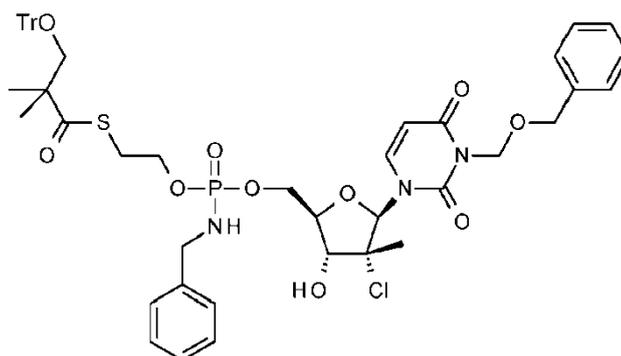
Esquema 5



Esquema 5A

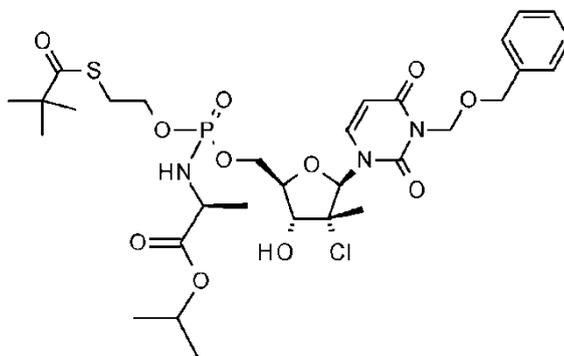


Compuesto (A31a):



El compuesto A31a (mezcla de diastereoisómeros) se sintetizó a partir del intermedio A11 (0.63 mmol) y fosfonato de H apropiado (0.954 mmol) como se describe para el compuesto 88 pero sin la etapa de desprotección (DCM/TFA). 63% de rendimiento; MS (ESI) $m/z = 966.9$ (MH^+).

5 Compuesto (A31b):



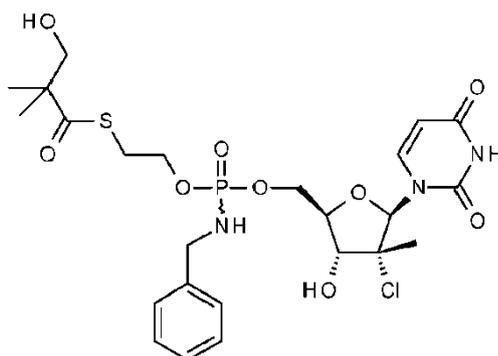
10 A una solución del compuesto A11 (0.302 mmol) y H-fosfonato (0.454 mmol) en piridina (10 mL/mmol) a 0°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0.604 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se disolvió con DCM (6 mL/mmol) y CCl_4 (3 mL/mmol). Se añadieron sal hidrocloreto de éster isopropílico de L-alanina (1.512 mmol) y Et_3N (1.512 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 10%) para dar una mezcla de diastereoisómeros con 59% de rendimiento; MS (ESI) $m/z = 734$ (MH^+).

Método general H

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 54 y 43i.

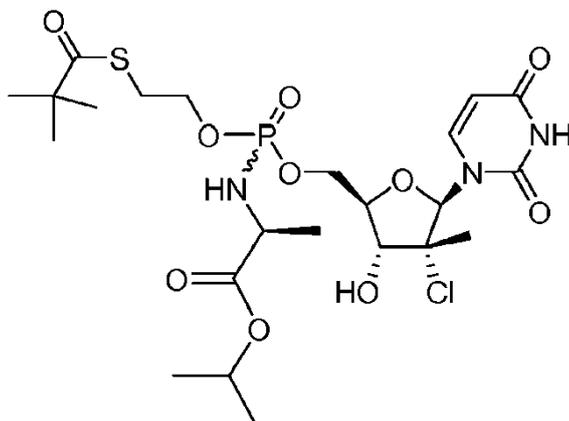
20 A una solución del compuesto A31a o A31b (0.397 mmol) en DCM seco (38 mL/mmol) a -80°C bajo nitrógeno se añadió una solución 1M de BBr_3 en DCM (1.988 mmol). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno entre -80°C y -60°C durante 1h45. Se añadió CH_3CN (10 mL) a -80°C seguido de la adición de agua (1 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$. El pH se ajustó a 4-5 con ácido acético. Las sales se eliminaron por filtración sobre Autocup de PTFE. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 90/10) para dar el intermedio. Este intermedio se disolvió en CH_3CN (5 mL) y agua (4 mL). Se añadió ácido fórmico (0.8 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Los disolventes se eliminaron y el material crudo se purificó mediante una o dos HPLC preparativas para dar el diastereoisómero puro.

Compuesto (54):



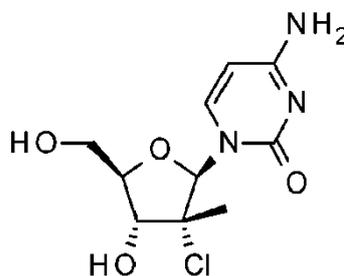
5 Diastereoisómero 1: polvo blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3-3.09 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 14.10\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 11.30\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J = 11.48\text{Hz}$, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.40-4.58 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 8.12\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 7.97\text{Hz}$, 1H), 8.21 (m, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 9.49 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 605.9$ (MH^+).

Compuesto (43ii):



10 Diastereoisómero 2: polvo blanco; 14% rendimiento; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.25-1.26 (m, 15H), 1.42 (d, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 10.40\text{ Hz}$, 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 3H), 4.32-4.45 (m, 2H), 5.03 (heptuplete, $J = 6.27\text{Hz}$, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.16\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H); ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161.98 MHz) δ (ppm) 8.47 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 614$ (MH^+).

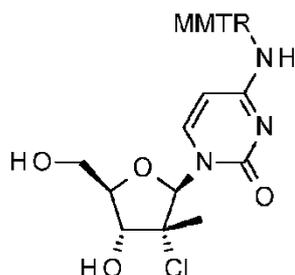
Compuesto (306):



15 El Compuesto A8 (1.5 mmol) se diluyó en una solución de amoníaco 7N en metanol (20 mL/mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se precipitó en DCM (30 mL). El sólido se filtró, se lavó con DCM y se secó a vacío para dar el compuesto esperado como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1.35 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 3H), 5.29-5.31 (m, 1H), 5.70 (d, $J = 7.54\text{Hz}$, 1H), 5.82 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.47\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) $m/z = 276$ (MH^+).

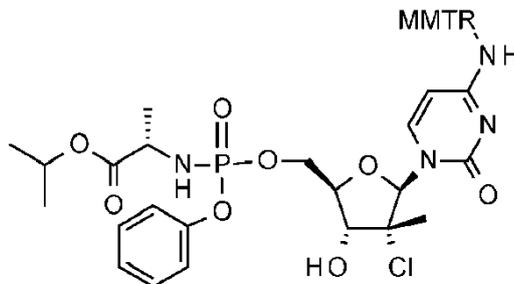
20

Compuesto (A34):



A una solución del compuesto 306 (0.725 mmol) en piridina (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota TMSCl (4.35 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. A continuación, se añadieron DMAP (0.725 mmol) y mMTRCl (1.45 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se diluyó en MeOH (10 mL) y se añadió NH₄F (3.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 90/10) para dar el compuesto esperado como un sólido beige. MS (ESI) *m/z* = 548 (MH⁺).

Compuesto (A35):



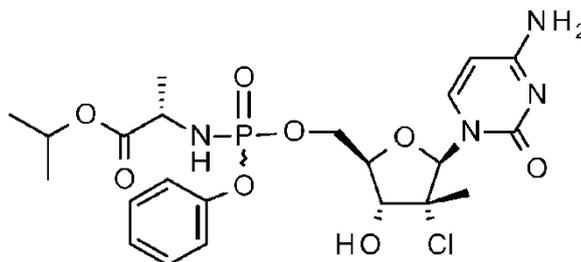
El compuesto A35 se sintetizó a partir del intermedio A12 y el intermedio A34 como se describe para el compuesto A13 pero sin purificación. MS (ESI) *m/z* = 817.1 (MH⁺).

15 Método general I

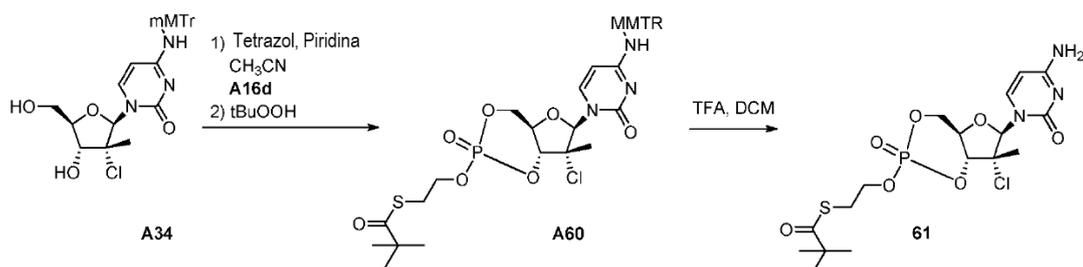
El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 56ii y 61.

A una solución del compuesto A35 o A60 (0.12 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió gota a gota TFA (2.4 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice y por HPLC preparativa para dar el compuesto esperado.

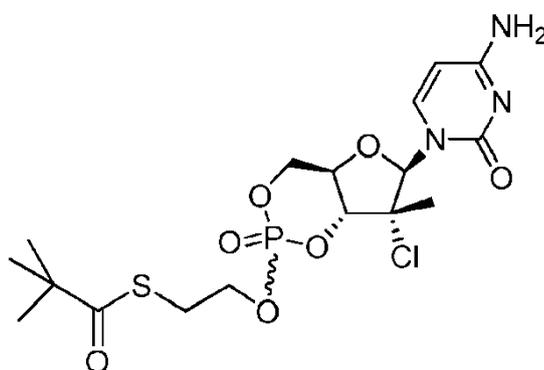
20 Compuesto (56ii):



Polvo blanco. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.23 (d, *J* = 6.25Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.25Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 1.06 y 7.16Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 2.53 y 5.40 and 11.91 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 1.96 and 4.66 y 11.95Hz, 1H), 4.99 (heptuplete, *J* = 6.20Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.60Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.56Hz, 1H); ³¹P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.86 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 543.03 (MH⁺).

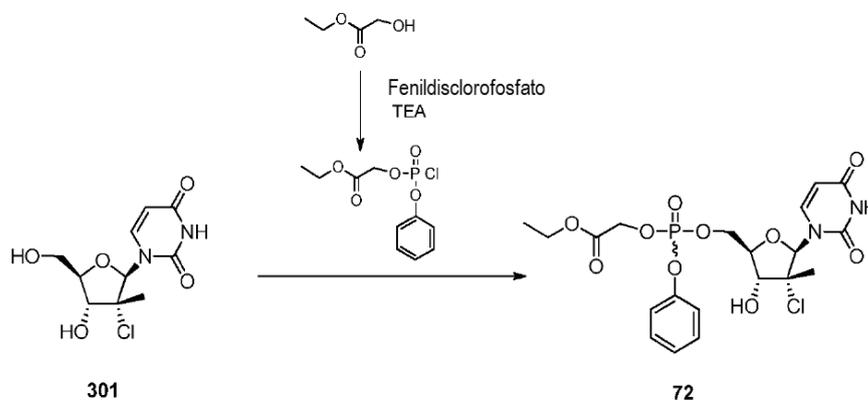
Esquema 6

Compuesto (61) (Mezcla de P-diastereoisómeros):

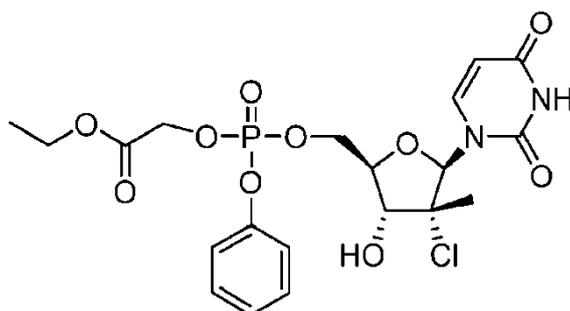


5 61 P-diastereoisómero 1: sólido blanco; 23% de rendimiento; ^1H RMN (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.26 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 6.38$ Hz, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.7 (d, $J = 7.59$ Hz, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz) δ (ppm) -6.64 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 480.1$ (MH $^+$).

10 61 D-diastereoisómero 2: sólido blanco; 32% de rendimiento; ^1H RMN (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.26 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 6.39$ Hz, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.58-4.65 (m, 2H), 4.69-4.85 (m, 2H), 5.98 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz) δ (ppm) -5.39 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 482.0$ (MH $^+$).

Esquema 7

Compuesto 72



5 A una solución de fenildiclorofosfato (7.22 mmol) y Et₃N (21.69 mmol) en diclorometano (5 mL/mmol) se añadió gota a gota bajo nitrógeno a -15°C de glicolato de etilo (7.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 40 minutos. El compuesto 301 (1.81 mmol) se añadió a -10°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución regulador de fosfato y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 0 a 50%) y por HPLC preparativa para dar una mezcla de diastereoisómeros como un sólido liofilizado blanco con un rendimiento del 20%.

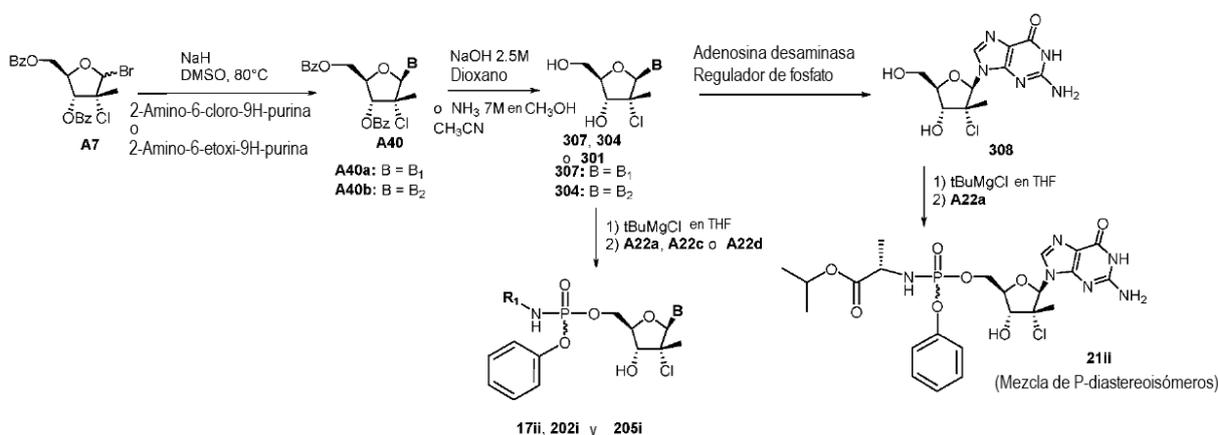
10 72: Mezcla de P-diastereoisómeros; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.20 (t, *J* = 7.07Hz, 3H), 1.41 (s, 1.44H), 1.43 (s, 1.56H), 3.83-3.97 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.09Hz, 1.04H), 4.17 (q, *J* = 7.09Hz, 0.96H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 11.60Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 8.12Hz, 0.52H), 5.54 (d, *J* = 8.12Hz, 0.48H), 6.24 (brs, 1.04H), 6.27 (brs, 0.96H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 11.53 (brs, 1H); ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.57 (s, 0.48P), -6.46 (s, 0.52P); MS (ESI) *m/z* = 519 (MH⁺).

15 La mezcla se purificó por cromatografía quiral (eluyente: heptano 40/isopropanol 60, operación: 100 minutos) para dar los diastereoisómeros P separados.

72: P-Diastereoisómero 1 (RT = 50.5 minutos): Sólido blanco; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.19 (t, *J* = 7.10Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.09Hz, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 11.46Hz, 2H), 5.49 (d, *J* = 8.07Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.75Hz, 1H), 6.27 (brs, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.47 (s, 1P).

20 72: P-Diastereoisómero 2 (RT = 57.2 minutos): Sólido blanco; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.19 (t, *J* = 7.07Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.10Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.52Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 8.11Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.98Hz, 1H), 6.26 (brs, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.58 (s, 1P).

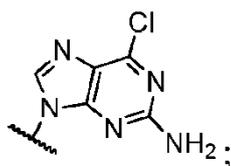
Esquema 8



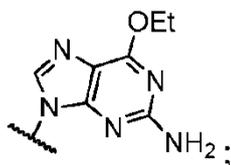
25

Las siguientes abreviaturas se usan en el Esquema 8:

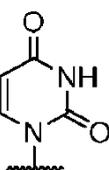
B=B₁:



B=B₂:

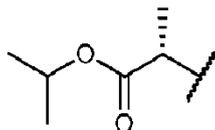


B=B₃:

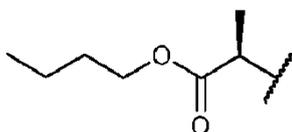


5

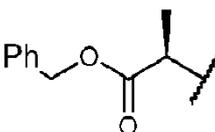
17ii: B=B₂ y R₁ =



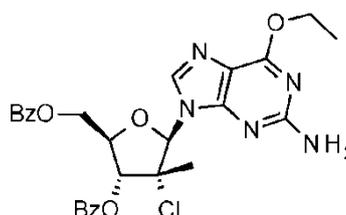
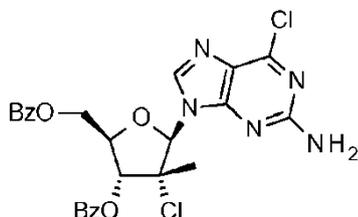
202i: B = B₃ y R₁ =



10 205i: B = B₃ y R₁ =



Compuestos (A40a) y (A40b):



15

A una solución de 2-amino-6-cloro-9H-purina (o 2-amino-6-etoxi-9H-purina) (22.04 mmol) en dimetilsulfóxido (141 mmol) se le añadió hidruro de sodio (22.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C, bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió el Compuesto A7 (4.41 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 80°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente.

20

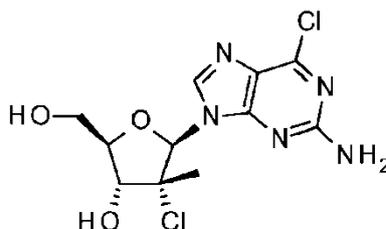
Para el compuesto A40a, se añadieron EtOAc y agua y la capa acuosa se acidificó a pH=6 mediante la adición de HCl 2.5N. La capa orgánica se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 15%) para dar el compuesto esperado.

Para el compuesto A40b, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 3%) para dar el compuesto esperado.

A40a: 22% de rendimiento; espuma blanca; MS (ESI) $m/z = 540$ (MH^+).

- 5 A40b: 12% de rendimiento; sólido beige; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1.37 (t, $J = 7.08\text{Hz}$, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.47 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 4.72-4.79 (m, 2H), 4.86-4.92 (m, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.61 (brs, 2H), 7.10 (s, 2H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 552.2$ (MH^+).

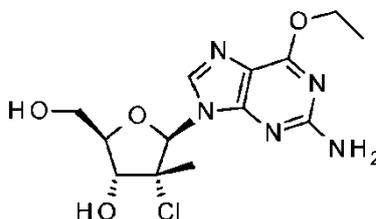
Compuesto (307):



- 10 A una solución del compuesto A40a (0.92 mmol) en 1,4-dioxano (117 mmol) se añadió NaOH 2.5 M (1.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a $\text{pH}=6$ por adición de HCl 1N y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 5%) para dar el anómero puro esperado β en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 15%.

- 15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1.25 (s, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 5.70\text{Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 334$ (MH^+).

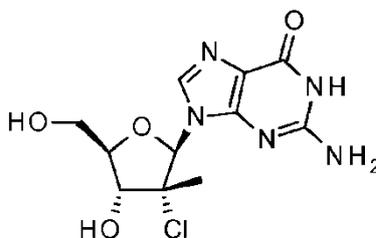
Compuesto (304):



- 20 A una solución del compuesto A40b (0.12 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió una solución de amoníaco (7M en metanol) (21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó a $\text{pH}=6$ por adición de ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía C18 para dar el compuesto esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 25%.

- 25 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1.20 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.44 (q, $J = 7.11\text{Hz}$, 2H), 5.38-5.40 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 5.91\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.58 (brs, 2H), 8.32 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 344$ (MH^+).

Compuesto (308):



- 30 A una solución del compuesto 307 (0.024 mmol) en regulador de fosfato (5 mL) se añadió adenosina desaminasa (0.05 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía C18 para dar el compuesto esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 66%.

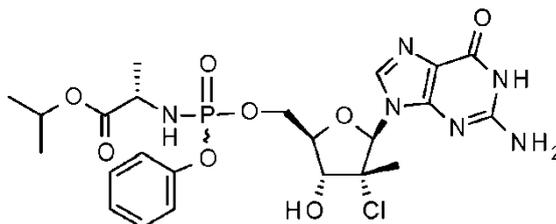
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) 1.21 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 9.02\text{Hz}$, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.79 (brs, 2H), 8.11 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 316$ (MH^+).

Método general J

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 21ii y 17ii.

A como solución del compuesto 308 (o 304) (0.25 mmol) en THF (31.2 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente se añadió cloruro de tert-butilmagnesio (1M en THF) (0.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el Compuesto A22a (0.30 mmol) solubilizado en THF (18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no fue completa, por lo que se añadió DMSO (1.5 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl . Se añadieron EtOAc y NaHCO_3 al 5% y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 10%) seguido de purificación por HPLC preparativa para dar los diastereoisómeros puros esperados.

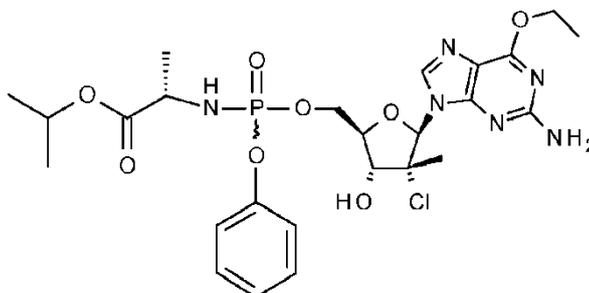
Compuesto 21ii (Mezcla de P-diastereoisómeros)



21ii P- diastereoisómero 1: 2% de rendimiento; Sólido blanco; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.11 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 6.16-6.20 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.68 (brs, 2H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 10.80 (brs, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.62 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 585.2$ (MH^+).

21ii P- diastereoisómero 2: 3% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.09-1.12 (m, 6H), 1.21 (d, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 3H), 4.76-4.83 (m, 1H), 6.0-6.05 (m, 1H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.64 (brs, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 10.73 (brs, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.84 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 585.2$ (MH^+).

Compuesto 17ii (Mezcla de P-diastereoisómeros):



Para estos compuestos, la adición de DMSO no fue necesaria.

17ii P- diastereoisómero 1: 4% de rendimiento; Sólido blanco; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.11-1.14 (m, 6H), 1.20 (d, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.08\text{Hz}$, 3H), 3.72-3.79 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 3H), 4.45 (q, $J = 7.05\text{Hz}$, 2H), 4.82 (heptuplete, $J = 6.23\text{Hz}$, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 5.63\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.59 (brs, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.99 (s, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.63 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 613.2$ (MH^+).

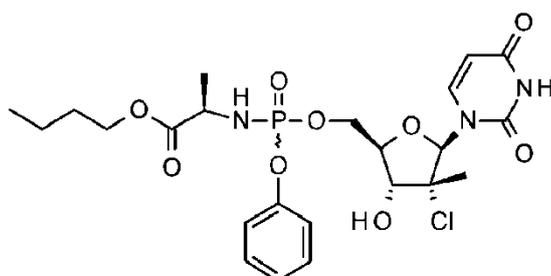
17ii P- diastereoisómero 2: 5% de rendimiento; sólido blanco; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.09-1.12 (m, 6H), 1.21 (d, $J = 7.10\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.33-4.48 (m, 5H), 4.79 (heptuplete, $J = 6.22\text{Hz}$, 1H), 5.98-6.04 (m, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.58 (brs, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.80 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 613.2$ (MH^+).

Método general K

El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 202i y 205i.

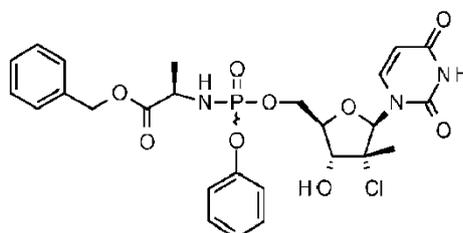
- 5 A la forma en solución del compuesto 301 (0.72 mmol) en THF anhidro (7 mL/mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió cloruro de tert-butilmagnesio (1M en THF) (1.52 mmol) seguido del compuesto A22c o A22d (0.795 mmol) solubilizado en THF (4 mL/mmol). Se añadió DMSO (4 mL/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 2%) seguido de purificación por HPLC preparativa para dar los diastereoisómeros puros esperados.

Compuesto 202i (Mezcla de diastereoisómeros):



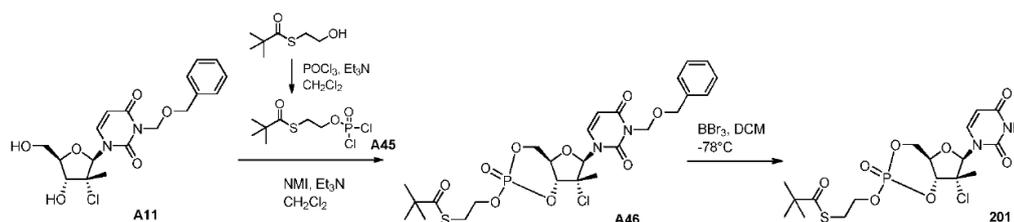
- 10 202i P-diastereoisómero 1: 15% de rendimiento; Sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 0.93 (t, *J* = 7.37Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.04Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 7.70Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.39-4.52 (m, 2H), 5.56 (d, *J* = 8.20Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.21Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 4.27 (s, 1P); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 560 (MH⁺).
- 15 202i P-diastereoisómero 2: 18% de rendimiento; Sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 0.92 (t, *J* = 7.35Hz, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.13Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 5H), 4.46-4.59 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 8.26Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.18Hz, 1H), 8.04 (s, 1H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.84 (s, 1P); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 560 (MH⁺).

Compuesto 205i (Mezcla de diastereómeros):

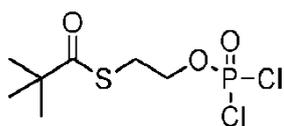


- 20 205i P-diastereoisómero 1: 12% de rendimiento; Sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 1.40 (d, *J* = 7.08Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 7.83Hz, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.54 (d, *J* = 8.22Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 8H), 7.99 (s, 1H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 1P); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 594 (MH⁺).
- 25 205i P-diastereoisómero 2: 19% de rendimiento; Sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 1.38 (d, *J* = 7.11Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 7.94Hz, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.61 (d, *J* = 8.27Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.63 (d, *J* = 8.16Hz, 1H), 8.16 (s, 1H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.69 (s, 1P); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 594 (MH⁺).

Esquema 9

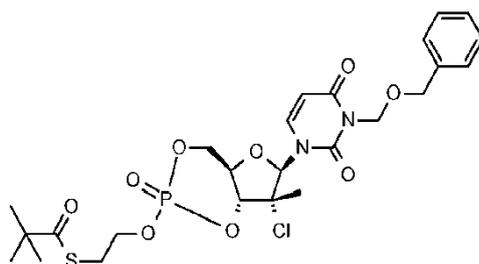


- 30 2,2-dimetilpropanoato de S-(2-diclorofosforiloxietilo) (A45):



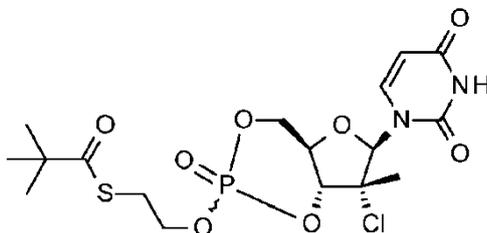
- 5 El 2,2-dimetilpropanoato de S-(2-hidroxietilo) (6.38 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 mL/mmol) y se añadió Et₃N (7.02 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -15°C y se añadió POCl₃ (7.02 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió Et₂O y las sales se filtraron en nitrógeno para dar, después de la concentración, el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro usado en crudo.

Compuesto A46:



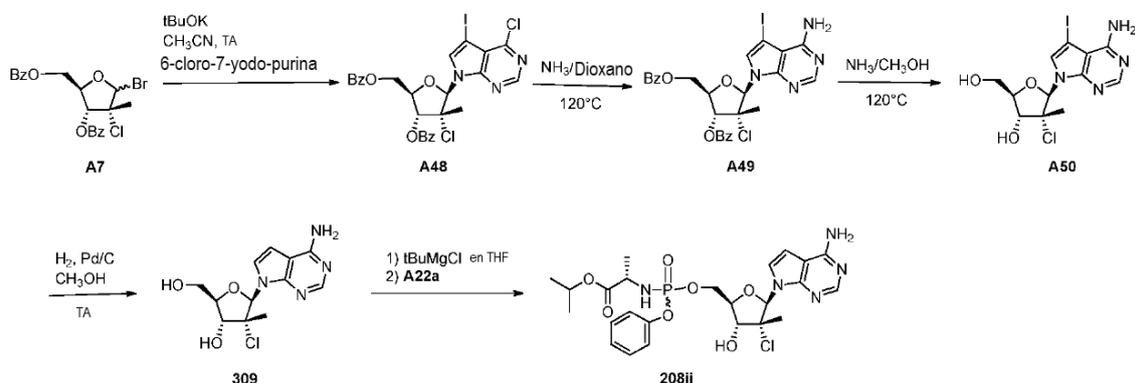
- 10 A una solución del compuesto A11 (1.51 mmol) en diclorometano (10 mL/mmol) y Et₃N (6.04 mmol) en nitrógeno se añadió a 0°C el compuesto A45 (2.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y se añadió NMI (3.17 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 0 a 7%) para dar los diastereoisómeros puros con un rendimiento del 52%. MS (ESI) *m/z* = 603.2 (MH⁺).

- 15 Compuesto 201:



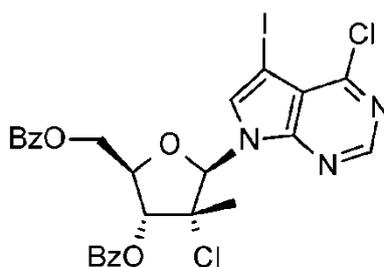
- 20 El compuesto 201 se sintetizó a partir del intermedio A46 (0.61 mmol) como se describe en el método general C (con solo una adición de BBr₃). El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 0 a 5%) y cromatografía C18 para dar el diastereoisómero puro en forma de espuma blanca con un rendimiento del 82%.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.18 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.56Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.39Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 8.15Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.13Hz, 1H), 11.63 (s, 1H); ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz) δ (ppm) -7.33 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 481 (MH⁺).

Esquema 10

Los compuestos 309 y 208ii se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 10.

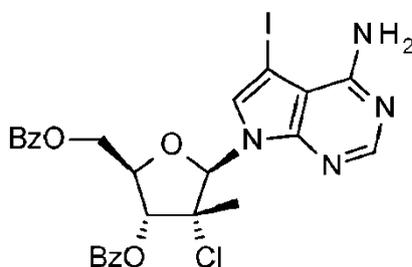
Compuesto A48:



- 5 A una solución de 6-cloro-7-yodo-7-deazapurina (15.38 mmol) en acetonitrilo (7 mL/mmol) se añadió tert-butóxido de potasio (15.38 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se añadió el compuesto A7 (15.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo, se extrajo y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 0 a 30%) para dar el anómero β como un sólido blanco con un rendimiento del 23%.

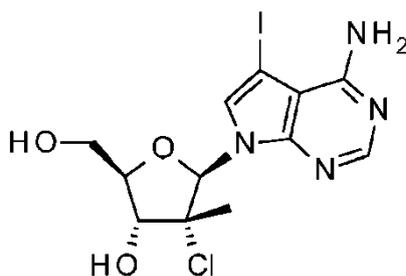
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.37 (s, 3H), 4.65 (dd, $J = 3.88\text{Hz}$ y 12.75Hz , 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 2.81\text{Hz}$ y 12.75Hz , 1H), 5.92 (d, $J = 8.92\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 4H), 8.68 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 652$ (MH^+).

- 15 Compuesto A49:



- 20 El Compuesto A48 (1.07 mmol) se disolvió en una solución de amoníaco 0.5M en dioxano (20 mL/mmol) en un vial sellado y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 horas. La reacción no se completó, por lo que se añadió una solución de amoníaco 0.5M en dioxano (10 mL/mmol) y la mezcla de reacción se saturó dos veces con gas de amoníaco. Después de 3 días de reacción a 110°C , la mezcla se concentró a presión reducida para dar una mezcla del compuesto esperado y el compuesto parcialmente desprotegido. Esta mezcla cruda se usó en el siguiente paso sin purificación.

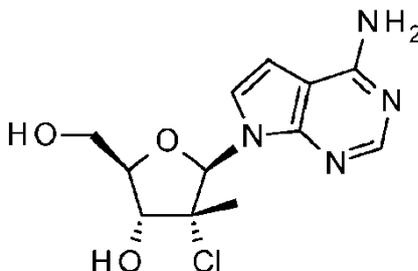
Compuesto A50:



El Compuesto A49 (1.07 mmol) se disolvió en una solución de amoníaco 7N en metanol (30 mL) en un vial sellado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo. Este residuo crudo se diluyó con diclorometano y agua, apareció un precipitado. La capa orgánica se extrajo dos veces, y la capa acuosa se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 para dar, combinado con precipitado, el compuesto esperado como un sólido beige con un rendimiento del 74% (2 etapas).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.06 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 1H), 5.38 (t, $J = 4.70\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 6.07\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 425$ (MH $^+$).

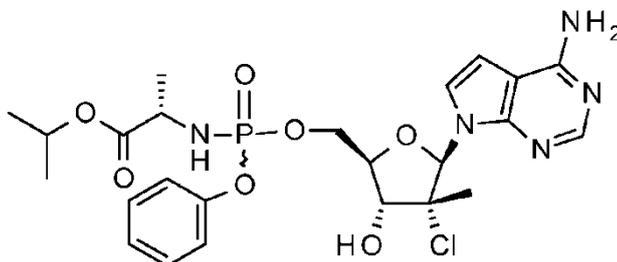
10 Compuesto 309:



A una solución de A50 (0.79 mmol) en metanol anhidro (25 mL/mmol) se añadió paladio (10% sobre carbono, 68 mg). La mezcla de reacción se purgó 3 veces a vacío/nitrógeno, luego 3 veces a vacío/hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 para dar el compuesto esperado como una espuma blanca con un rendimiento del 81%.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.02 (s, 3H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 5.27 (t, $J = 4.68\text{Hz}$, 1H), 5.84 (d, $J = 5.98\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.70\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 3.70\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI) $m/z = 299$ (MH $^+$).

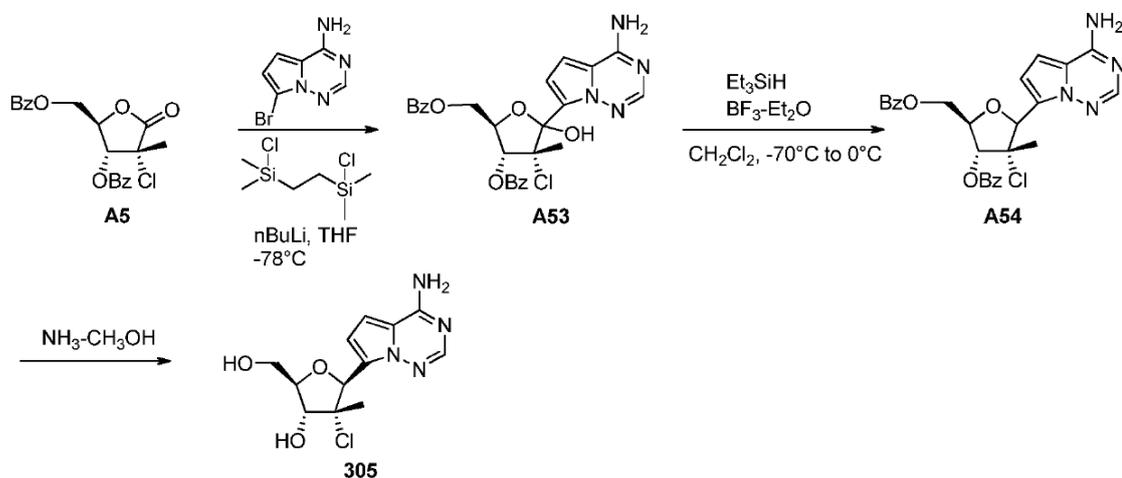
20 Compuesto 208ii (dos diastereoisómeros):



El compuesto 208ii se sintetizó a partir del compuesto 309 (0.30 mmol) como se describe para el compuesto 17ii.

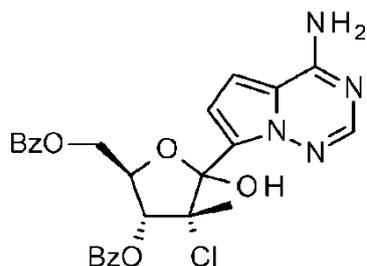
208ii: diastereoisómero 1: sólido blanco; ^1H RMN (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.22-1.25 (m, 6H), 1.33 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 3.73\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.83 (s, 1P); MS (ESI, EI $^+$) $m/z = 568.3$ (MH $^+$).

208ii: diastereoisómero 2: sólido blanco; ^1H RMN (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 1.17-1.22 (m, 9H), 1.35 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 3.79\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P RMN (MeOD, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.67 (s, 1P); MS (ESI, EI $^+$) $m/z = 568.3$ (MH $^+$).

Esquema 11

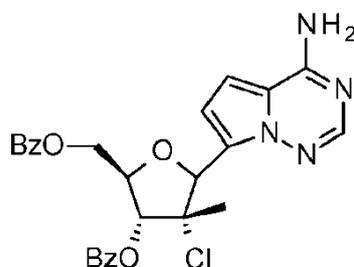
El compuesto 305 se sintetizó de acuerdo con el Esquema 11.

Compuesto A53:



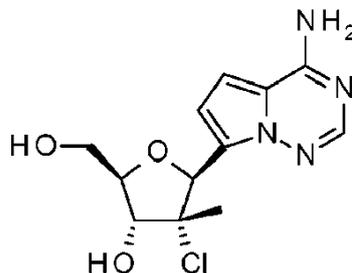
- 5 A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (2.35 mmol) en THF (6.5 mL) se añadió nBuLi (2.5 M en hexano) (2.56 mmol) a -78°C . Después de 30 minutos, se añadió una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (2.49 mmol). Después de 45 minutos, se añadió nBuli (2.56 mmol). Y después de 30 minutos adicionales, se añadió nBuli (2.56 mmol) nuevamente. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto A5 (1.88 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas bajo argón. Se añadió ácido acético (0.7 mL) gota a gota para inactivar la reacción, seguido de la adición de una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0 a 10%) para dar el compuesto esperado con 53% de rendimiento. MS (ESI) $m/z = 522.89$ (MH^+).

Compuesto A54:



- 15 A una solución del compuesto A53 (0.99 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno se añadió Et_3SiH (3.96 mmol) seguido de la adición de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C a 0°C durante 2 horas. Después del control, el material de partida estuvo siempre presente, por lo que Et_3SiH (3.96 mmol) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1.98 mmol) se añadieron nuevamente y la mezcla de reacción se dejó calentar a una temperatura de -10°C a 0°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0 a 10%) para dar una mezcla de diastereoisómeros con un rendimiento del 73%. MS (ESI) $m/z = 507.2$ (MH^+).

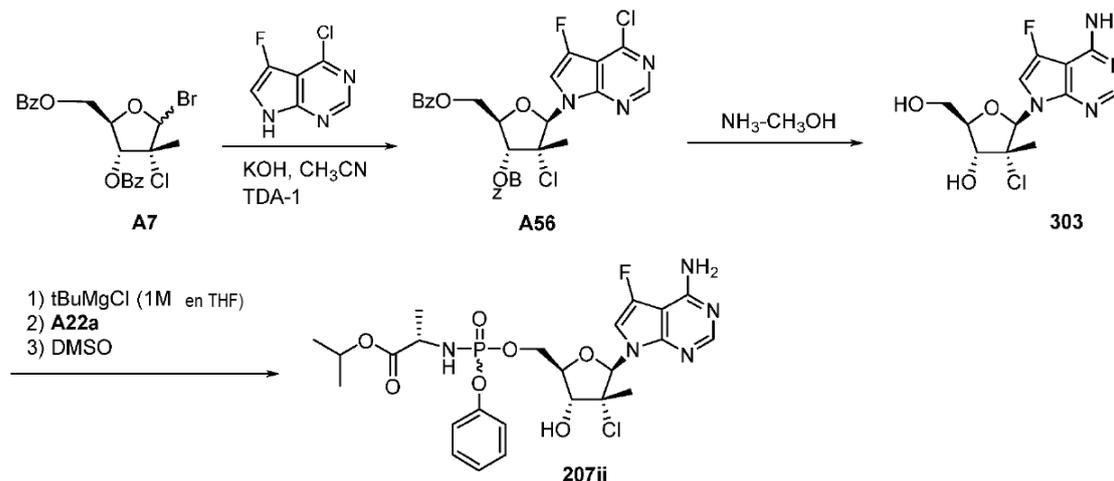
Compuesto 305:



El compuesto 305 se sintetizó a partir del compuesto A54 (0.604 mmol) como se describe para el compuesto 301. El producto crudo se purificó por cromatografía RP18 seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto esperado como un polvo blanco.

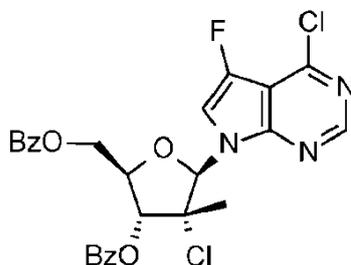
5 ^1H RMN (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 1.28 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.97-4.0 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z = 299 (MH^+).

Esquema 12



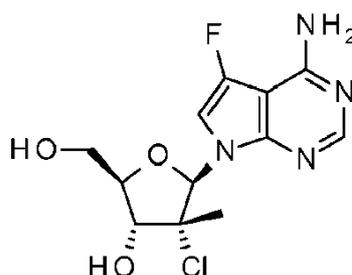
Los compuestos 303 y 207ii se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 12.

10 Compuesto A56:



15 Una solución de 4-cloro-5-fluoropirrolo[2,3-d]pirimidina (11.66 mmol), hidróxido de potasio (40 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (3.50 mmol) en acetonitrilo (140 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto A7 (15.16 mmol) en acetonitrilo (40 mL) gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió acetonitrilo (200 mL) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0 a 10%) para dar el compuesto esperado impuro en forma de un aceite con un rendimiento del 23%. MS (ESI) m/z = 567,3 (MNa^+).

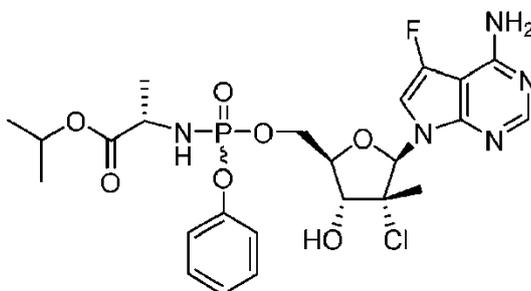
Compuesto 303:



El compuesto 303 se sintetizó a partir del compuesto A56 (2.57 mmol) como se describe para el compuesto 302. Después de la concentración, el producto crudo se purificó directamente por cromatografía RP18 para dar el compuesto esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 52%.

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 1.07 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 5.71\text{Hz}$ y 8.84Hz , 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 5.71\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.08 (brs, 2H), 7.61 (d, $J = 1.44\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376.5 MHz) δ (ppm) -166.64 (1F); MS (ESI) $m/z = 317$ (MH^+).

Compuesto 207ii (dos diastereoisómeros P):



- 10 El compuesto 207ii se sintetizó a partir del compuesto 303 (1 mmol) como se describe en el Método general J. Para esta reacción, las adiciones de los reactivos se realizaron a 0°C y se añadió DMSO 15 minutos después del compuesto A22a.

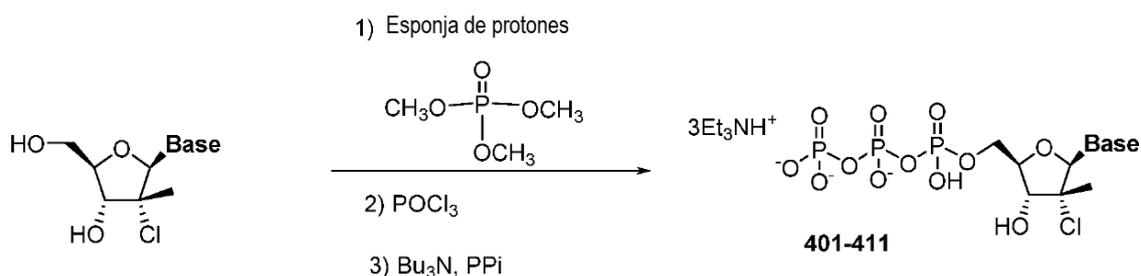
- 15 207ii P-diastereoisómero 1: sólido blanco; 6% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 1.09-1.13 (m, 9H), 1.19 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.81 (heptuplete, $J = 6.26\text{Hz}$, 1H), 6.11 (dd, $J = 10.13\text{Hz}$ y 13.18Hz , 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.12 (brs, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 2H), 8.11 (s, 1H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376.5 MHz) δ (ppm) -165.79 (s, 1F); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz) δ (ppm) 3.67 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 586.29$ (MH^+).

- 20 207ii P-diastereoisómero 2: sólido blanco; 7% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) 1.08-1.12 (m, 9H), 1.21 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H), 3.76-3.86 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.80 (heptuplete, $J = 6.22\text{Hz}$, 1H), 6.06 (dd, $J = 10.15\text{Hz}$ y 12.97Hz , 1H), 6.11 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.10 (brs, 2H), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.10 (s, 1H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376.5 MHz) δ (ppm) -166 (s, 1F); ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 161.98 MHz) δ (ppm) 3.79 (s, 1P); MS (ESI) $m/z = 586.29$ (MH^+).

Método general L

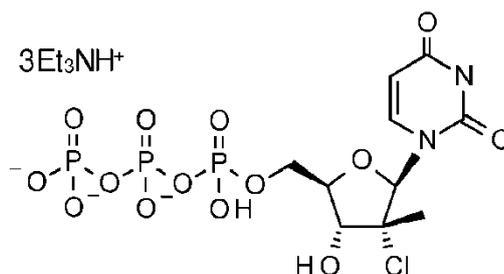
El siguiente procedimiento se usó para obtener los compuestos 401-411.

Esquema 13



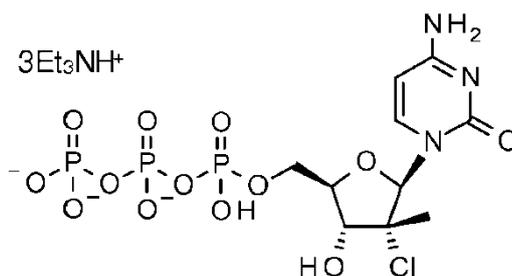
El nucleósido apropiado (100 mg) se secó en un matraz al vacío durante la noche. Se añadieron trimetilfosfato (1.9 ml) y Proton Sponge (100 mg) al matraz y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno refrigerado por un baño de hielo/agua. Se añadió oxiclورو de fósforo destilado (45 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas con enfriamiento. Se añadieron tributilamina (0.32 ml) y pirofosfato de tributilamina (4.0 ml de una solución 0.5 M en DMF) y la reacción se dejó en agitación durante 45 minutos adicionales con enfriamiento. La reacción se inactivó con bicarbonato de trietilamonio (0.5 M, 20 ml) y los disolventes se concentraron a presión reducida. El crudo se disolvió en 10 ml de agua y se purificó usando una columna Sephadex DEAE A-25 con un gradiente lineal de NaCl 0-1 M tamponado con Tris-HCl 20 mM (pH 7.0) (trifosfatos eluidos a \sim 0.4 M NaCl) y desalado en una columna C18 para dar el compuesto esperado.

10 Compuesto 401:



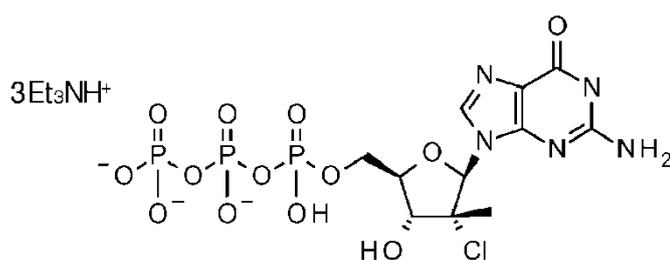
MS (ESI) m/z = 515.0 (MH⁺).

Compuesto 402:



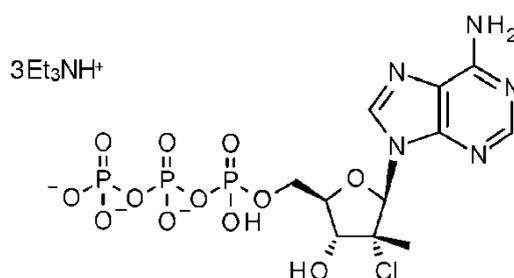
15 MS (ESI) m/z = 514.0 (MH⁺).

Compuesto 405:



Sólido incoloro; MS (ESI) m/z = 554.0 (MH⁺).

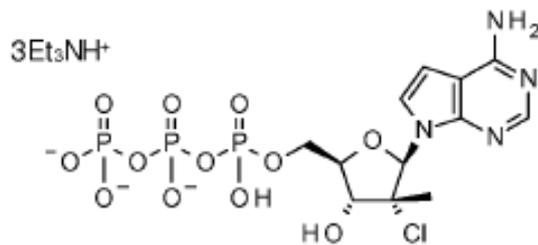
Compuesto 406:



20

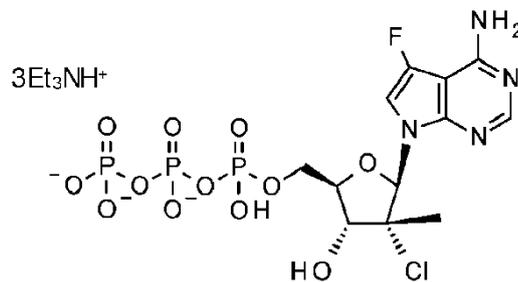
MS (ESI) m/z = 538.0 (MH⁺).

Compuesto 403:



Sólido incoloro; MS (ESI) $m/z = 537.0$ (MH^+).

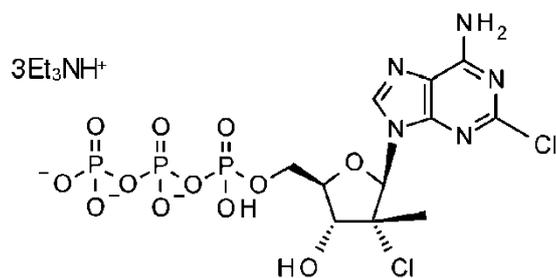
Compuesto 407:



5

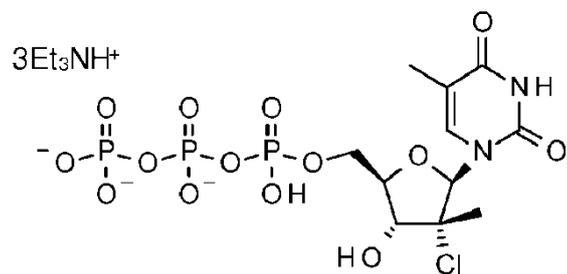
Sólido blanco; MS (ESI) $m/z = 555.0$ (MH^+).

Compuesto 404:



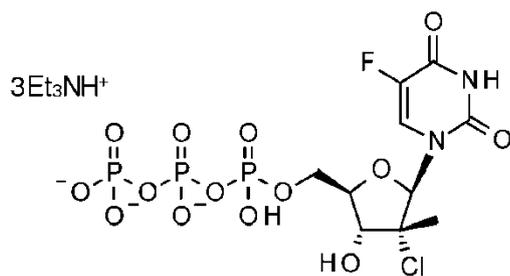
Polvo blanco; MS (ESI) $m/z = 572.0$ (MH^+).

10 Compuesto 410:



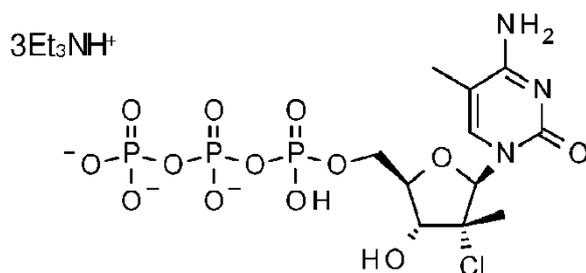
Polvo blanco; MS (ESI) $m/z = 529.0$ (MH^+).

Compuesto 411:



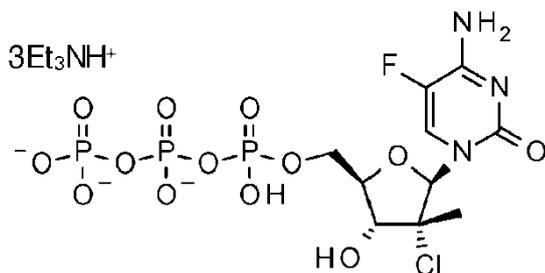
Sólido incoloro; MS (ESI) $m/z = 533.0$ (MH⁻).

Compuesto 408:



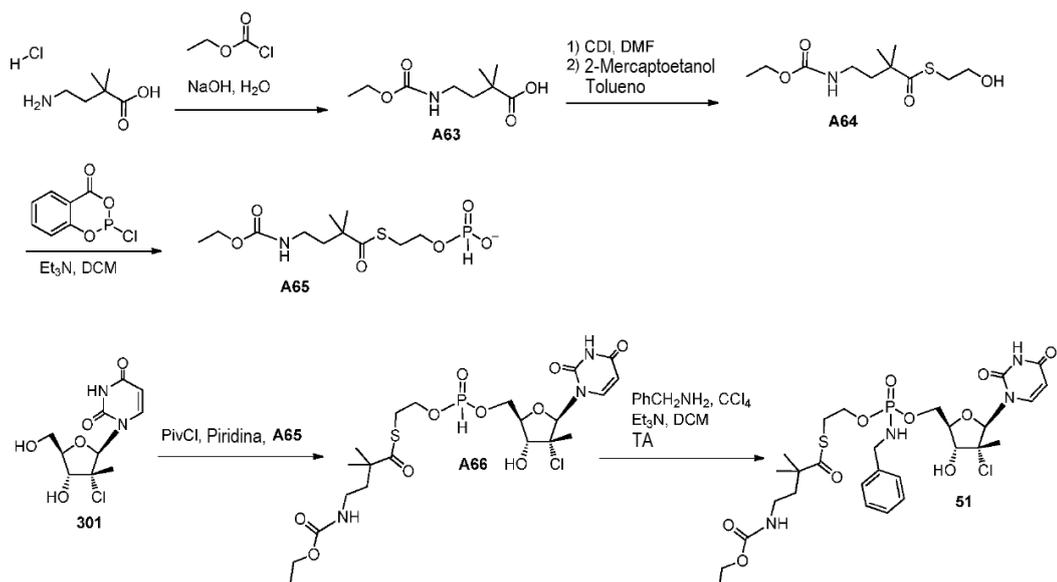
5 Sólido blanco; MS (ESI) $m/z = 528.0$ (MH⁻).

Compuesto 409:



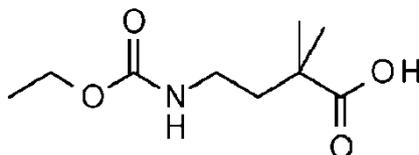
Sólido blanco; MS (ESI) $m/z = 532.0$ (MH⁻).

Esquema 14



El compuesto 51 se sintetizó de acuerdo con el Esquema 14.

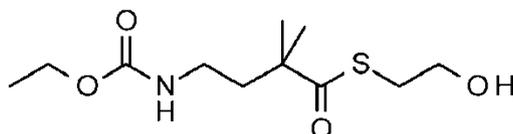
Ácido 4-(etoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-butanoico (A63):



5 Una solución de hidrocloreuro de ácido 4-amino-2,2-dimetilbutanoico (14.91 mmol) y NaOH (29.83 mmol) en 30 ml de H₂O se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaOH (14.91 mmol) en 15 mL de H₂O y clorofornato de etilo (14.91 mmol) simultáneamente gota a gota a 0°C a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se lavó con diclorometano (30 mL). La capa acuosa se agitó a 0°C y se añadió una solución de HCl 1N hasta pH \geq 2. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 99%.

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.21-1.28 (m, 9H), 1.78-1.82 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 2H), 10.96 (brs, 1H).

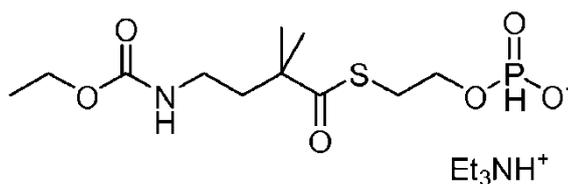
4-(etoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-butanoato de S-(2-hidroxi-etilo) (A64):



15 A una solución del compuesto A63 (14.76 mmol) en DMF (1 mL/mmol) se añadió CDI (19.2 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron tolueno (5 mL/mmol) y 2-mercaptoetanol (19.2 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (2x100 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 0 a 10%) para dar el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 36%.

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.20-1.26 (m, 9H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.59 (brs, 1H), 3.08 (t, *J* = 5.78Hz, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.77Hz, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.75 (brs, 1H).

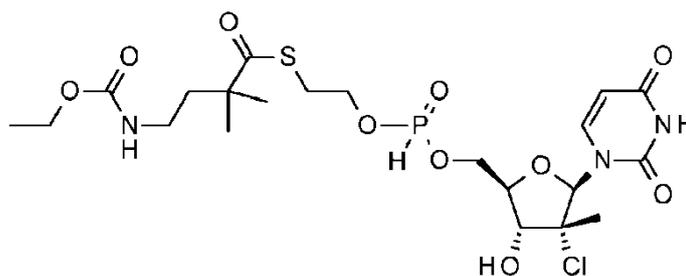
Compuesto A65:



25 A una solución del compuesto A64 (1.90 mmol) y Et₃N (7.59 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota durante 25 minutos una solución de 2-cloro-1,3,2-benzodioxafosfinina-4-onA (2.85 mmol) en diclorometano anhidro (7 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de 1M de TEAB (20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 0 a 20% con 2.5% de Et₃N) para dar el compuesto esperado en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 78%.

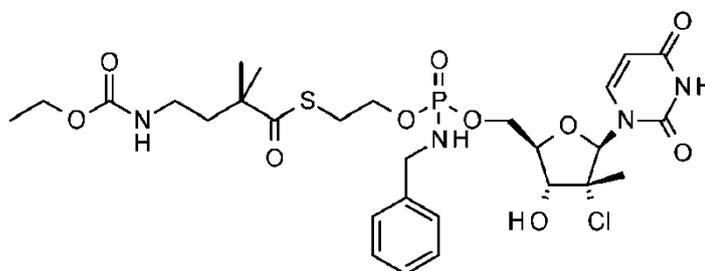
30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.19-1.25 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.34Hz, 9H), 1.80-1.84 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.33Hz, 6H), 3.14 (t, *J* = 6.40Hz, 4H), 3.44 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.04Hz, 2H), 5.31 (brs, 1H), 6.1 (s, 0.5H), 7.64 (s, 0.5H); ³¹P RMN (CDCl₃, 161.98 MHz) δ (ppm) 4.31 (s, 1P).

35 Compuesto A66:



5 A una solución del compuesto 301 (0.97 mmol) y compuesto A65 (1.26 mmol) en piridina (10 mL/mmol) a 0°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (1.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución 1M de NH₄Cl (35 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se evaporaron con tolueno para dar el compuesto esperado en forma de aceite con rendimiento cuantitativo. MS (ESI) *m/z* = 586,2 (MH⁺).

Compuesto 51:



10 A una solución del compuesto A66 (0.97 mmol) en diclorometano (10 mL/mmol) en nitrógeno se añadieron bencilamina (4.85 mmol) y Et₃N (5.82 mmol). Se añadió CCl₄ (10 mL/mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 0 a 5%) para dar una mezcla de dos diastereoisómeros.

15 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ (ppm) 1.12 (t, *J* = 7.08Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.45Hz, 2H), 3.83-4.06 (m, 8H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.11-6.15 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 1H); ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz) δ (ppm) 9.69 (s, 0.15P), 10.02 (s, 0.85P);. MS (ESI) *m/z* = 691.24 (MH⁺).

Ejemplo 2

Ensayo con la enzima polimerasa del VHC

20 Los compuestos de ensayo en forma de nucleósido trifosfatos se examinaron para determinar la actividad inhibitora frente a la polimerasa de VHC purificada en un ensayo estándar. Se usaron constructos de expresión bacterianos que codifican la proteína NS5B del genotipo 1b de HCV de aproximadamente 65 kDa para generar polimerasas de HCV recombinantes (con una eliminación de los 21 aminoácidos carboxi terminales). Tanto la proteína de genotipo 1b natural como la proteína que contiene la mutación S282T se expresaron y purificaron para su uso en el ensayo de actividad enzimática.

25 El ensayo de actividad enzimática midió el efecto inhibitor del aumento de las concentraciones de compuesto de ensayo sobre la incorporación de un nucleótido marcado con [³³P] en material precipitable con ácido tricloroacético. La combinación de polimerasa recombinante y ARN sintético se combinaron en regulador de reacción que contenía ribonucleósido trifosfatos, nucleótido marcado con α- [³³P] y ocho concentraciones de compuesto de ensayo en diluciones triples. Las reacciones se incubaron durante dos horas a 30°C.

30 Las reacciones fueron detenidas mediante la adición de ácido tricloroacético y pirofosfato de sodio enfriados con hielo para promover la precipitación del ácido ribonucleico recién sintetizado. El material precipitable de las reacciones se recogió por filtración en placas de filtro de 96 pozos, se lavó extensamente con agua y se cuantificó mediante centelleo en líquido.

35 La actividad inhibitora de los compuestos de ensayo se determinó ajustando los resultados a las curvas dosis-respuesta usando el software XLfit.

Los resultados se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1- Actividad de la enzima polimerasa de VHC

Compuesto	IC ₅₀ (μM) Tipo salvaje	S282T IC ₅₀ (μM)
401	++++	+++
402	++	ND
403	+++	++++
404	+	+
405	+++	++++
406	++++	+++
407	+++	++++
408	+++	ND
409	+++	ND
410	+++	ND
411	+++	ND

^aND = no determinado

IC₅₀ se proporciona de la siguiente manera:
 +++++ ≤ 250nM, 250nM < +++ ≤ 1 μM, 1 μM < ++ ≤ 10 μM, y + > 10 μM.

Ejemplo 3

Ensayo de replicón de HCV

5 Se cultivó una línea celular derivada de Huh-7 (Zluc) que alberga un replicón de genotipo 1b de VHC y un gen informador de luciferasa cultivado en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10%, GlutaMAX 2 mM, aminoácidos no esenciales MEM al 1%, 100 UI/mL de penicilina, 100 μg/mL de estreptomycin y 0.5 mg/mL de Geneticin® (G418). Para la prueba de respuesta a la dosis, las células se sembraron en placas de 96 pozos a 7.5 x 10³ células por pozo en un volumen de 50 μL, y se incubaron a 37°C/5% de CO₂. Las soluciones de fármacos se prepararon recientemente en medio Huh-7 como soluciones madre 2X. Diez diluciones de 10 veces adicionales se prepararon a partir de estas soluciones madre en DMEM sin G418. Al menos tres horas después de que se sembraran las células Zluc, el tratamiento con fármaco se inició añadiendo 50 μl de diluciones de fármaco a las placas por duplicado. Las concentraciones finales de fármaco oscilaron entre 100 μM y 0.0000512 μM. Las células fueron incubadas a 37°C/5% de CO₂. Alternativamente, los compuestos se analizaron a dos concentraciones (1 μM y 10 μM). En todos los casos, Huh-7 (que no alberga el replicón del VHC) sirvió como control negativo. Después de 72 horas de incubación, se midió la inhibición de la replicación del VHC mediante la cuantificación de los fotones emitidos después de la monooxigenación de la 5'-fluoroluciferina a la oxifluoroluciferina por luciferasa de luciérnaga. Para esto, los medios se eliminaron de las placas mediante un suave golpeo. Se añadieron cincuenta microlitros de reactivo de ensayo de luciferasa ONE-glo a cada pozo. Las placas se agitaron suavemente durante 3 minutos a temperatura ambiente y se midió la luminiscencia en un contador multilabel Victor³ V 1420 (Perkin Elmer) con un tiempo de lectura de 1 segundo usando un filtro de corte de 700 nm. Los valores de EC₅₀ se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis a partir de las ecuaciones de mejor ajuste resultantes determinadas por el software Microsoft Excel y XLfit 4.1. Al seleccionar a dos concentraciones fijas, los resultados se expresaron como % de inhibición a 1 μM y 10 μM.

25 Para la evaluación de la citotoxicidad, las células Zluc se trataron con el compuesto como se describe en el presente documento, y se controló la viabilidad celular usando el ensayo CellTiter-Blue Cell Viability Assay (Promega) añadiendo 20 μl de la solución de ensayo a cada pozo. Las placas se incubaron luego a 37°C/5% de CO₂ durante al

menos 3 horas. La fluorescencia se detectó en placas usando longitudes de onda de excitación y emisión de 560 y 590 nm, respectivamente, en un contador Victor³ V 1420 multilabel (Perkin Elmer) y los valores de CC₅₀ se determinaron usando el software Microsoft Excel y XLfit 4.1.

5 Los compuestos presentados en la Tabla 2 a continuación se analizaron de acuerdo con el ensayo de replicón descrito en el presente documento.

Tabla 2 - Actividad de replicón de HCV

Compuesto de Referencia	HCV Replicón		Compuesto de Referencia	HCV Replicón	
	EC ₅₀	CC ₅₀		EC ₅₀	CC ₅₀
Compuesto 17ii	++	+	Compuesto 17ii	++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 21ii	+	+			
Mezcla de P- Diastereómeros					
Compuesto 21ii	+	+	Compuesto 21ii	+	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 37	++	+	Compuesto 37	++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 40i	+	+			
Diastereómero 1					
Compuesto 40ii	++	+	Compuesto 40ii	++++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 42ii	++++	+			
Diastereoisómero individual					
Compuesto 43ii	+++	+	Compuesto 43ii	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 46	++++	+	Compuesto 51 Mezcla de P-	+++	+
Diastereoisómero individual			Diastereómeros		
Compuesto 54	++	+	Compuesto 56ii	+	+
Diastereoisómero individual			Diastereómero 1		

ES 2 674 980 T3

Compuesto de Referencia	HCV Replicón		Compuesto de Referencia	HCV Replicón	
	EC ₅₀	CC ₅₀		EC ₅₀	CC ₅₀
Compuesto 60	+	+			
Diastereómero 1					
Compuesto 61	++++	+	Compuesto 61	++++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 70	++++	+	Compuesto 72 Mezcla de P-	+	+
Diastereoisómero individual			Diastereómeros		
Compuesto 72	+	+	Compuesto 72	+	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 77ii	++	+	Compuesto 77ii	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 79ii	+++	+	Compuesto 201 Diastereoisómero individual	++++	+
Compuesto 93	++	+	Compuesto 93	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 95	+++	+	Compuesto 95	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 202i	++	+	Compuesto 202i	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 202ii	++++	+	Compuesto 202ii	++++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 203ii	+++	+	Compuesto 203ii	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 204ii	++	+	Compuesto 204ii	+++	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 205i	++	+	Compuesto 205i	+++	+

Compuesto de Referencia	HCV Replicón		Compuesto de Referencia	HCV Replicón	
	EC ₅₀	CC ₅₀		EC ₅₀	CC ₅₀
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 207ii	+	+	Compuesto 207ii	+	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 208ii	+	+	Compuesto 208ii	+	+
Diastereómero 1			Diastereómero 2		
Compuesto 301	+	+	Compuesto 302	+	+
Compuesto 303	+	+	Compuesto 304	+	+
Compuesto 305	+	+	Compuesto 306	+	+
EC ₅₀ se proporciona de la siguiente manera: +++++ ≤ 250 nM, 250 nM < +++ ≤ 1 μM, 1 μM < ++ ≤ 10 μM, y + > 10 μM CC ₅₀ se proporciona de la siguiente manera: ++ ≤ 50 μM, + > 50 μM					

Ejemplo 4

Ensayos de estabilidad

5 Abreviaturas: HLM = microsomas hepáticos humanos; HIM = microsomas intestinales humanos; WB_H = sangre humana completa; SGF = fluido gástrico simulado; SIF = Fluido intestinal simulado.

10 Estabilidad en fluidos gástricos e intestinales simulados: Se prepararon fluidos gástricos e intestinales simulados que contenían pepsina y pancreatina, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento USP291 de la Farmacopea de Estados Unidos (www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_ris1s126.html). Cada compuesto de ensayo (concentración final 100 μM) se incubó por duplicado en el fluido apropiado durante 2 horas a 37°C. Las muestras se inactivaron con 200 μl de acetonitrilo frío, se agitaron en vórtice durante 30 segundos y luego se centrifugaron a 16100 x g durante 10 minutos. Los sobrenadantes se analizaron por HPLC en una columna C-18 con detección UV a 252 nm. Las muestras de tiempo cero se prepararon al agregar fluido SGF o SIF al solvente de enfriamiento seguido por el compuesto de ensayo. La estabilidad del compuesto se determinó mediante el área del pico del compuesto de prueba después de la incubación y se calculó como el porcentaje del área del pico observado en el tiempo cero. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

15 Estabilidad en sangre entera fresca: La estabilidad de los compuestos de prueba se determinó en sangre humana fresca con K₂EDTA como anticoagulante (se almacenó refrigerada a 2-8°C y se usó dentro de los 7 días posteriores a la recepción). El experimento se realizó con tres réplicas para cada punto de tiempo. La sangre entera, preincubada a 37°C durante 10-15 minutos, se fortificó con una solución del compuesto de ensayo para una concentración final de 0.5 μM y se mezcló durante 30 segundos. A intervalos (0, 0.5, 1 y 2 horas), se combinaron tres alícuotas de 50 μL con 200 μL (cada uno) de una solución enfriada con hielo del patrón interno (500 ng/mL de carbutamida en acetonitrilo). Las muestras se sometieron a agitación en vórtice durante 30 segundos y luego se centrifugaron a 16100 x g durante 5 minutos. El sobrenadante se analizó mediante LC-MS/MS. Se calculó la relación de área de pico de MS del compuesto de prueba frente al patrón interno y se calculó el porcentaje del compuesto de prueba sin cambios para cada punto de tiempo usando esta relación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

20 Estabilidad en el hígado y microsomas intestinales: Se determinó la estabilidad de los compuestos de ensayo en hígado humano y microsomas intestinales por duplicado para cada matriz. Las proteínas microsómicas hepáticas y

5 intestinales agrupadas (1.0 mg/mL), suspendidas en regulador de incubación (fosfato de potasio 100 mM, pH 7.4, MgCl₂ 5 mM y EDTA 0.1 mM), se preincubaron durante 5 min a 37°C con 10 µM de un compuesto de ensayo a partir de una solución madre 10 mM en DMSO (la concentración final de DMSO fue del 0.1%); la reacción se inició mediante la adición de NADPH (concentración final 3 mM). En momentos específicos (0 y 60 min), se tomaron muestras de 0.1 mL y la reacción terminó mediante la adición de 4 volúmenes de solución de parada (acetonitrilo con 500 ng/mL de carbutamida como estándar interno). Las muestras se sometieron a agitación en vórtice durante 30 segundos y luego se centrifugaron a 16000 x g durante 10 minutos. Se transfirieron 100 µL de sobrenadantes a 96 placas de pozos profundos precargadas con 100 µL de agua destilada y se analizaron después de mezclar mediante LC-MS/MS. Se calculó la relación del área del pico MS del compuesto de ensayo frente al patrón interno y se calculó el porcentaje de compuesto de prueba sin cambios durante 60 minutos usando esta relación. Los resultados expresados como porcentaje restante se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 - Estabilidad (expresada como porcentaje remanente)

Sistema de prueba	Compuesto 37 Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 2
SGF	++++	++++	ND ^a	ND	ND
SIF	++++	+	ND	ND	ND
WB_Humana (37°C; 2 hr)	ND	++++	ND	ND	ND
HLM (1 hr)	ND	++	+	+	+++
HIM (1 hr)	ND	++++	+++	+++	++++
^a ND = no determinado El porcentaje remanente se proporciona de la siguiente manera: + ≤ 25% < ++ ≤ 50% < +++ ≤ 75% < ++++					

Ejemplo 5

15 Ensayos de metabolismo

Ensayo para la liberación de metabolito activo en células Huh-7. Las células Huh-7 se sembraron en placa en 1 mL de medio de cultivo (DMEM, que contiene glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio, 10% de SFB, 100 UI/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina, 2 mM de GlutaMAX, 1% de aminoácidos no esenciales MEM) a la concentración de 0.8, 0.4 y 0.2 millones de células por pozo en placas de 6 pozos para un tratamiento de 24, 48 y 72 horas, respectivamente. Las células sembradas se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora.

20 El siguiente compuesto de prueba de la mañana se diluyó a 20 µM a partir de una solución madre en DMSO en medio de cultivo reciente precalentado a 37°C y se añadió 1 mL de la solución/pozo a las células. Un volumen medio final por pozo fue de 2.0 mL, la concentración del compuesto de ensayo en el pozo fue de 10 µM y la concentración final de DMSO fue del 0.1%.

25 Después de 24, 48 o 72 h, el medio se eliminó cuidadosamente y las monocapas celulares se lavaron dos veces con 2 mL de PBS enfriado con hielo, por pozo. Después del último lavado, se retiró cuidadosamente todo el PBS y se añadieron 1.0 mL de solución de extracción (metanol al 70% enfriado con hielo). La placa se cubrió fuertemente con Parafilm, cubierta de placa de plástico y Parafilm de nuevo y se extrajo un contenido intracelular a -20°C durante 24 horas.

30 Después de 24 horas, los extractos se transfirieron a tubos de microcentrifuga de polipropileno y se secaron en un concentrador centrivap refrigerado. Los residuos secos se reconstituyeron en 250 µL de agua de grado HPLC y se centrifugaron a 16.000 x g durante 10 min. Se transfirieron alícuotas (100 µL cada una) de los sobrenadantes a una placa de 96 pozos y se añadió patrón interno (concentración final de 4 ng/mL) como patrón interno (IS) para el análisis LC-MS/MS.

35 Abreviaturas: FHH = hepatocitos humanos frescos; Ms = Ratón; MsH = hepatocito de ratón fresco.

Ensayo para la liberación de metabolito activo en hepatocitos primarios: Se obtuvieron placas de hepatocitos humanos y de ratón frescos en hielo. El medio se retiró y se reemplazó por medio de cultivo de hepatocitos (E de William complementado con penicilina-estreptomicina, 1% de L-glutamina, 1% de insulina-transferrina-selenio y 0.1 μM de Dexametasona (Invitrogen) o con medio Invitro GRO HI complementado con antibióticos Torpedo (Celsis)). Las células se dejaron durante la noche en una incubadora a 37°C para aclimatarse al cultivo y al medio.

Las incubaciones de hepatocitos se realizaron a un volumen final de 0.5 mL de medio/pozo de cultivo de hepatocitos (0.8 millones de células/pozo para humanos y 0.5 millones de células/pozo para ratón, placa de 12 pozos sin recubrimiento, revestimiento de colágeno). El medio de cultivo de la incubación durante la noche de las células se retiró y se reemplazó por medio nuevo, precalentado a 37°C, que contenía 10 μM de compuesto de prueba de una solución madre en DMSO (la concentración final de DMSO fue 0.1%). En cada punto temporal específico, se eliminó el medio de incubación y las monocapas celulares se lavaron cuidadosamente dos veces con PBS enfriado en hielo. Después del último lavado, se retiró cuidadosamente todo el PBS y se añadieron 1.0 mL de solución de extracción (metanol al 70% enfriado con hielo/30% de agua). Las células se rasparon y se suspendieron en la solución de extracción, se transfirieron a tubos de microcentrifuga de polipropileno de 2 mL y los contenidos intracelulares se extrajeron durante la noche a -20°C.

Después del tratamiento de la noche a la mañana, los extractos celulares se prepararon mediante centrifugación a 16.000 x g durante 10 min para eliminar los restos celulares. La muestra restante se secó utilizando un concentrador centrivap refrigerado. Los extractos secos se reconstituyeron en 1000 μL de agua de grado HPLC y se centrifugaron a 16.000 x g durante 10 min. Se transfirieron alícuotas (100 μL cada una) del sobrenadante a una placa de 96 pozos y se añadió patrón interno (concentración final de 4 ng/mL) como patrón interno (IS) para el análisis LC-MS/MS.

Los puntos de tiempo de incubación fueron 6, 24 y 48 horas para los hepatocitos humanos y 1, 4, 8, 12 y 24 horas para los hepatocitos de ratón. Los resultados se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 - Formación de Metabolito Activo en Células Huh-7 y Hepatocitos

Células	Compuesto 37 Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 2
Huh-7 TP C_{max} (pmol/mill de células) ¹	ND ^a	++++	++++	ND	ND
Huh-7 TP (24 hr) ¹	ND	++++	++	ND	ND
Huh-7 TP (48 hr) ¹	ND	++++	+++	ND	ND
Huh-7 TP (72 hr) ¹	ND	++++	++++	ND	ND
Huh-7 TP AUC (pmol.hr/mill de células) ²	ND	++++	++++	ND	ND
FHH TP AUC (pmol.hr/mill de células) ²	+++	++++	ND	ND	ND
FHH TP C_{max} (pmol/mill de células) ¹	++	++++	ND	ND	ND

Células	Compuesto 37 Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 2	Compuesto 40ii Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 1	Compuesto 40i Diastereómero 2
FHH TP (6 hr) ¹	BLD ^b	++++	ND	ND	ND
FHH TP (24 hr) ¹	++	+++	ND	ND	ND
FHH TP (48 hr) ¹	++	+++	ND	ND	ND
MsH AUC (pmol.hr/mill de células) ²	++++	++++	ND	++++	+++
MsH C _{max} (pmol/mill de células) ¹	++++	+++	ND	++++	+++

^a ND = no determinado

^b BLD = por debajo del límite de detección

¹ Concentración de un solo punto provista de la siguiente manera: + ≤ 15 < ++ ≤ 50 < +++ ≤ 100 < ++++

² Concentración integrada provista de la siguiente manera: + ≤ 150 < ++ ≤ 500 < +++ ≤ 1500 < ++++

Ejemplo 6

Farmacocinética de nucleósidos plasmáticos y trifosfato hepático después de una única dosis oral en ratones CD-1

Abreviaturas: Ms = Ratón; TP = trifosfato.

- 5 Se administró una única dosis oral de Compuesto 1 a 10 mg/kg en PEG 200 (volumen de dosis 5 mL/kg) a nueve ratones macho CD-1. Cinco animales no tratados se usaron para la recolección de plasma e hígado de control. Se recogieron muestras de plasma e hígado terminales de tres animales por punto de tiempo a las 4, 12 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron muestras de hígado de todos los animales inmediatamente después de la incisión. Las pinzas de congelación almacenadas en nitrógeno líquido se usaron para congelar el hígado antes de la escisión.
- 10 Las muestras de plasma se analizaron para detectar nucleósidos mediante LC-MS/MS. El estándar interno (IS) era 2'-MeG-D3 o tiaprida. Para la precipitación y extracción de proteínas, cada muestra de plasma (50 µL) se trató con 500 µL de ácido fórmico al 0.2% en acetonitrilo y 20 µL de la solución de trabajo estándar interna. Después del vórtex y la centrifugación, 500 µL de los extractos de muestra se transfirieron a una nueva placa, se secaron bajo N₂ a ~28°C y se reconstituyeron con 75 µL de FA al 0.2% en agua. Los extractos se sometieron a cromatografía en una columna Aquasil C18 usando un sistema de gradiente de ácido fórmico al 0.2% en agua y acetonitrilo. Los analitos se detectaron y cuantificaron mediante espectrometría de masas en tándem en modo de iones positivos en un MDS Sciex API5000 equipado con una interfaz Turbo Ionspray®. El rango de calibración fue de 0.500 (LLOQ) a 200 ng/mL en plasma de ratón.
- 15 Las muestras de hígado se analizaron para la especie activa nucleósido trifosfato por LC-MS/MS. Los niveles de trifosfato se analizaron homogeneizando (en hielo) un peso conocido de hígado de ratón con 4 veces el volumen de ácido tricloroacético (TCA) 0.95 M. Se añadió una solución de patrón interno al homogeneizado seguido de neutralización con una solución de hidróxido de amonio al 20% y la adición de 500 µl de ácido fórmico al 1%. Las muestras de tejido se extrajeron mediante extracción en fase sólida de intercambio aniónico débil (SPE). Después de la extracción, los eluatos se evaporaron bajo nitrógeno, seguido de la reconstitución antes de la inyección en el sistema LC-MS/MS. Las muestras se sometieron a cromatografía en una columna Luna NH₂ usando un sistema de gradiente de acetato de amonio (1 mM a 20 mM y pH 8.0 a pH 10.0) en agua y acetonitrilo (70:30). El analito se detectó y se cuantificó mediante espectrometría de masas en tándem en modo de iones positivos en un API4000 equipado con una interfaz Turbo Ionspray®.
- 20
- 25

ES 2 674 980 T3

Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 - Parámetros farmacocinéticos de plasma y de hígado de ratón

Compuesto	Ms nucleósido en plasma C_{max} (pmol/mL a 1 μ mol/kg) ¹	Ms AUC de nucleósido en plasma (pmol.hr/mL a 1 μ mol/kg) ²	Ms hígado TP C_{max} (pmol/g a 1 μ mol/kg) ¹	Ms hígado TP AUC (pmol.hr/g a 1 μ mol/kg) ²
Compuesto 17ii	ND	ND	BLQ	BLQ
Diastereómero 1				
Compuesto 17ii	ND	ND	BLQ	BLQ
Diastereómero 2				
Compuesto 37	+++	+++	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 37	+++	+++	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 38ii	+++	+++	+	+
Diastereómero 1				
Compuesto 38ii	++++	+++	++	+++
Diastereómero 2				
Compuesto 40ii	+++	+++	+++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 40ii	+++	+++	++	+++
Diastereómero 2				
Compuesto 40i	+++	+++	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 40i	+++	+++	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 54	+++	+++	++	+
Diastereómero 1				

ES 2 674 980 T3

Compuesto	Ms nucleósido en plasma C _{max} (pmol/mL a 1 μmol/kg) ¹	Ms AUC de nucleósido en plasma (pmol.hr/mL a 1 μmol/kg) ²	Ms hígado TP C _{max} (pmol/g a 1 μmol/kg) ¹	Ms hígado TP AUC (pmol.hr/g a 1 μmol/kg) ²
Compuesto 54	++	+++	+	+
Diastereómero 2				
Compuesto 61	++++	+	+++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 61	+	+	++++	+++
Diastereómero 2				
Compuesto 70	++++	++++	++++	++++
Único Diastereómero				
Compuesto 77ii	+	+	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 77ii	+	+	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 79ii	+	+	+++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 79ii	+	+	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 95i	+	+	+	+
Diastereómero 1				
Compuesto 95i	+	+	+	++
Diastereómero 2				
Compuesto 101	ND	ND	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 101	ND	ND	++++	++++

ES 2 674 980 T3

Compuesto	Ms nucleósido en plasma C _{max} (pmol/mL a 1 μmol/kg) ¹	Ms AUC de nucleósido en plasma (pmol.hr/mL a 1 μmol/kg) ²	Ms hígado TP C _{max} (pmol/g a 1 μmol/kg) ¹	Ms hígado TP AUC (pmol.hr/g a 1 μmol/kg) ²
Diastereómero 2				
Compuesto 102i	+	+	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 102i	+	+	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 201	+++	+++	++++	++++
Diastereómero individual				
Compuesto 202i	++++	++++	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 202i	++++	++++	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 202ii	++++	++++	++++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 202ii	++++	++++	+++	+++
Diastereómero 2				
Compuesto 203ii	+++	+++	+++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 203ii	+++	+++	++	++
Diastereómero 2				
Compuesto 204ii	+++	+++	++	++
Diastereómero 1				
Compuesto 204ii	++++	++++	++	++
Diastereómero 2				

Compuesto	Ms nucleósido en plasma C _{max} (pmol/mL a 1 µmol/kg) ¹	Ms AUC de nucleósido en plasma (pmol.hr/mL a 1 µmol/kg) ²	Ms hígado TP C _{max} (pmol/g a 1 µmol/kg) ¹	Ms hígado TP AUC (pmol.hr/g a 1 µmol/kg) ²
Compuesto 205i	+++	+++	++++	++++
Diastereómero 1				
Compuesto 205i	+++	++++	++++	++++
Diastereómero 2				
Compuesto 206i	+++	+++	++++	+++
Diastereómero 1				
Compuesto 206i	+++	+++	+++	+++
Diastereómero 2				
Compuesto 208ii	ND	ND	BLQ	BLQ
Diastereómero 1				
Compuesto 208ii	ND	ND	BLQ	BLQ
Diastereómero 2				
Compuesto 301	+++	+++	BLQ	BLQ

ND = No determinado; BLQ = debajo del límite de cuantificación.

¹ Concentración de un solo punto provista de la siguiente manera: + ≤ 15 < ++ ≤ 50 < +++ ≤ 100 < ++++ ≤ 150

² Concentración integrada provista de la siguiente manera: + ≤ 150 < ++ ≤ 500 < +++ ≤ 1500 < ++++ ≤ 1500

Ejemplo 7

Farmacocinética de trifosfato hepático y profármaco y nucleósido plasmático después de una sola dosis oral en monos *Cynomolgus*

- 5 Abreviaturas: Mo = Mono; TP = trifosfato; AUC = área bajo la curva de concentración.

10 Para cada compuesto, se administró una única dosis oral a 10 mg/kg en PEG 200 (volumen de dosis 3 mL/kg) a monos *cynomolgus*. Los animales no tratados se usaron para la recolección de hígado de control. Se recogieron muestras de plasma a 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas para el compuesto 37, diastereómero 2. Se recogieron muestras de hígado terminales de tres animales por punto de tiempo a las 6, 12 y 24 horas después de la dosis para compuesto 37, diastereómero 2 y a las 6 horas después de la dosis para el compuesto 44, diastereómero 2. Se recogieron muestras de hígado de todos los animales inmediatamente después de la incisión. Las pinzas de congelación almacenadas en nitrógeno líquido se usaron para congelar el hígado antes de la escisión.

15 Se analizaron las muestras de plasma para el profármaco y el nucleósido por LC-MS/MS. Para la precipitación y extracción de proteínas, cada muestra de plasma (50 µL) se trató con 500 µL de ácido fórmico al 0.2% en acetonitrilo y 20 µL de una solución de trabajo de patrón interno apropiado. Después del vórtex y la centrifugación, 500 µL de los extractos de muestra se transfirieron a una nueva placa, se secaron bajo N₂ a ~28°C y se reconstituyeron con 75 µL de FA al 0.2% en agua. Los extractos se sometieron a cromatografía en una columna Aquasil C18 usando un sistema de gradiente de ácido fórmico al 0.2% en agua y acetonitrilo. Los analitos se detectaron y se cuantificaron mediante

espectrometría de masas en tándem en modo de iones positivos en un MDS Sciex API4000 equipado con una interfaz Turbo Ionspray®.

5 Las muestras de hígado se analizaron en cuanto al nucleósido trifosfato relevante por LC-MS/MS. Los niveles de trifosfato se analizaron homogeneizando (en hielo) un peso conocido de hígado con 4X volumen de ácido tricloroacético (TCA) 0.95M. Se añadió una solución de patrón interno apropiado al homogeneizado seguido de neutralización con una solución de hidróxido de amonio al 20% y la adición de 500 µl de ácido fórmico al 1%. Las muestras de tejido se extrajeron mediante extracción en fase sólida de intercambio aniónico débil (SPE). Después de la extracción, los eluatos se evaporaron bajo nitrógeno, seguido de la reconstitución antes de la inyección en el sistema LC-MS/MS. Las muestras se sometieron a cromatografía en una columna Luna NH₂ usando un sistema de gradiente de acetato de amonio (1 mM a 20 mM y pH 8.0 a pH 10.0) en agua y acetonitrilo (70:30). El analito se detectó y se cuantificó mediante espectrometría de masas en tándem en modo de iones positivos en un API4000 equipado con una interfaz Turbo Ionspray®. Los resultados se proporcionan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 - Farmacocinética del profármaco y nucleósido en plasma y trifosfato en hígado de monos Cynomolgus

Compuesto	Compuesto Diastereómero 2 37	Compuesto Diastereómero 2 40ii	Compuesto Diastereómero 1 40i
Dosis (mg/kg)	10	10	10
Parámetros ^a normalizados por dosis			
Profármaco en plasma			
C _{max} (pmol/mL) ¹	++++	ND ^b	+
T _{max} (hr)	4	ND	2
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL) ²	++++	ND	+
Nucleósido en plasma			
C _{max} (pmol/mL) ¹	+++	ND	++
T _{max} (hr)	4	ND	6
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL) ²	+++	ND	++
Trifosfato de nucleósido en hígado			
C ₆ (pmol/g) ^{c,1}	++++	++++	++++
C _{max} (pmol/g) ¹	++++	ND	++++
T _{max} (hr)	12	ND	6
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/g) ²	++++	ND	++++

^a Los datos C_{max}, C₆ y AUC₀₋₂₄ se normalizan a 1 µmol/kg dosis ^b ND = no determinado

^c La dosis para la determinación de C₆ fue de 10 mg/kg

¹ Concentración de un solo punto provista de la siguiente manera: + ≤ 15 <++ ≤ 50 <+++ ≤ 100 <++++

Compuesto	Compuesto Diastereómero 2	37	Compuesto Diastereómero 2	40ii	Compuesto Diastereómero 1	40i
² Concentración integrada provista de la siguiente manera: + ≤ 150 < ++ ≤ 500 < +++ ≤ 1500 < ++++						

Ejemplo 8

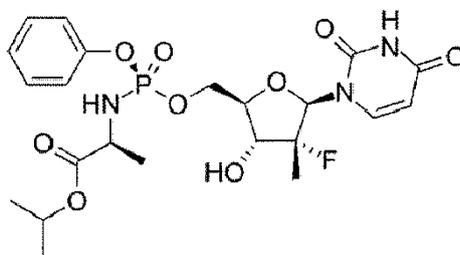
Efecto de la sobreexpresión de CES1 en la actividad de replicón del compuesto 40ia

Introducción

5 En este ejemplo, el efecto de la sobreexpresión de CES1 transitoria en células Huh-7 sobre la actividad anti-VHC *in vitro* del compuesto 40ia, que se escinde mediante CES1, se evaluó en un ensayo de replicón de VHC. La ARN polimerasa ARN dependiente del ARN NS5B del VHC es esencial para el ciclo de vida viral y, por lo tanto, es un objetivo para la terapia antiviral. El sitio activo de NS5B está bien conservado entre los seis genotipos de VHC y, por lo tanto, los análogos de nucleós(t)idos pueden actuar pangénotípicamente. Además, los inhibidores de nucleótidos generalmente no son resistentes en forma cruzada a otras clases de antivirales de acción directa y pueden tener una mayor barrera a la resistencia en comparación con los inhibidores no nucleósidos de proteasa y proteína no estructural 5A (NS5A) del VHC, lo que hace que esta clase de antivirales VHC sea útil en una combinación de terapia antiviral del VHC.

15 Los análogos de nucleósidos son típicamente inhibidores competitivos de nucleósidos endógenos y pueden actuar a través de la terminación de la cadena tras la incorporación en la cadena de ARN del VHC naciente durante la replicación. (Eldrup, et al., 2004, Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase, J. Med. Chem. 47: 2283-2295). Sin embargo, tras la entrada de la célula, un análogo de nucleósido debe fosforilarse primero a la especie activa de trifosfato. (Gardelli, et al 2009, Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection. J. Med. Chem. 52: 5394-5407; Stein and Moore, 2001, Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians. Pharmacotherapy 21: 11-34; Tomassini, et al. 2005, Inhibitory effect of 2'-substituted nucleosides on hepatitis C virus replication correlates with metabolic properties in replicon cells. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 2050-2058; Murakami, et al 2007, Mechanism of activation of β-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 503-509). Una barrera a los inhibidores de nucleósidos de primera generación fue la conversión a menudo ineficaz del nucleósido a un nucleótido monofosfato (NMP) por las quinasas celulares. (Gardelli, et al 2009, Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection. J. Med. Chem. 52: 5394-5407; Stein and Moore, 2001, Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians. Pharmacotherapy 21: 11-34; Murakami, et al 2007, Mechanism of activation of β-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 503-509).

30 Los análogos de nucleósidos de segunda generación se han diseñado como profármacos de nucleótidos dirigidos al hígado, que evitan la conversión de NMP limitante en especies activas administrando el nucleósido como un profármaco de monofosfato. Al igual que sofosbuvir (Gilead Sciences, anteriormente PSI-7977 y GS-7977), el compuesto 40ia es un profármaco de nucleótidos de pirimidina que actúa inhibiendo la ARN polimerasa ARN dependiente de NS5B de VHC a través de un metabolito de UTP modificado en 2'. La estructura química de sofosbuvir se proporciona a continuación:



(Sofosbuvir).

40 El metabolismo intracelular (anabolismo) de los análogos de nucleótidos es crítico para su actividad antiviral. Un primer paso en el metabolismo de los profármacos de nucleótidos es la eliminación del resto del profármaco por enzimas celulares seguido de la activación del análogo del nucleósido monofosfato por las quinasas de la célula hospedadora para la fosforilación secuencial de los nucleós(t)idos parentales análogos a la forma de 5'- trifosfato, el metabolito biológicamente activo. La eliminación del resto de profármaco a menudo implica el trabajo secuencial o independiente de diferentes enzimas celulares.

El primer paso de la activación de sofosbuvir incluye la hidrólisis del éster carboxílico por catepsina A (CatA) y/o carboxilesterasa 1 (CES1). (Saboulard et al, 2009, Characterization of the Activation Pathway of Phosphoramidate Triester Prodrugs of Stavudine and Zidovudine. *Molecular Pharmacology*. 56: 693-704; Murakami et al, 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, *JBC*, 285(45): 34337-34347; Sofia et al., 2010, Discovery of PSI-35366, a novel purine nucleotide prodrug for the treatment of hepatitis C virus. *J Med Chem*. 53: 7202-7218). Dado que se informa que CES1 está subexpresado en células de replicón Huh-7, CatA parece ser la enzima principal que hidroliza el sofosbuvir en estas células. (Murakami et al, 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, *JBC*, 285(45): 34337-34347).

Métodos

Una línea celular derivada de Huh-7 (Zluc) que alberga un replicón de genotipo 1b de VHC y un gen informador de luciferasa se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, GlutaMAX 2 mM, amino no esencial MEM al 1% ácidos, 100 UI/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin y 0.5 mg/mL de Geneticin® (G418). Las células Zluc se transfectaron transitoriamente con CES1 humano (número de acceso de GenBank NM_001025194) empleando un procedimiento de transfección basado en lípidos/histonas. La expresión de CES1 se confirmó por inmunoprecipitación Western, 24 y 48 horas después de la transfección, usando anticuerpos anti-CES1 y anti-etiqueta FLAG®.

Para las pruebas de respuesta a la dosis, las células se sembraron en placas de 96 pozos a 7.5×10^3 células por pozo en un volumen de 50 µl, y se incubaron a 37°C/5% de CO₂. Las soluciones de fármaco se prepararon recientemente en el medio de cultivo como soluciones madre 2X. Diez diluciones de 5 veces adicionales se prepararon a partir de estas soluciones madre en DMEM sin G418. Al menos tres horas después de que se sembraron las células, se inició el tratamiento con fármaco añadiendo 50 µl de diluciones de fármaco a las placas por duplicado. Las concentraciones finales de fármaco oscilaron entre 100 µM y 0.0000512 µM. Las células fueron incubadas a 37°C/5% de CO₂. Después de 72 horas de incubación, se midió la inhibición de la replicación del VHC mediante la cuantificación de los fotones emitidos después de la monooxigenación de la 5'-fluoroluciferina a la oxifluoroluciferina por luciferasa de luciérnaga. Para esto, los medios se eliminaron de las placas mediante un suave golpeteo. Se añadieron cincuenta microlitros de reactivo de ensayo de luciferasa ONE-glo a cada pozo. Las placas se agitaron suavemente durante 3 minutos a temperatura ambiente y se midió la luminiscencia en un contador multilabel Victor³ V 1420 (Perkin Elmer) con un tiempo de lectura de 1 segundo usando un filtro de corte de 700 nm. Los valores de EC₅₀ se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis a partir de las ecuaciones de mejor ajuste resultantes determinadas por el software Microsoft Excel y XLfit 4.1.

Para la evaluación de citotoxicidad, las células se trataron con compuestos como se describe en el presente documento, y se controló la viabilidad celular usando el ensayo CellTiter-Blue Cell Viability Assay (Promega) añadiendo 20 µl de la solución de ensayo a cada pozo. Las placas se incubaron luego a 37°C/5% de CO₂ durante al menos 3 horas. La fluorescencia se detectó en placas usando excitación y longitudes de onda de emisión de 560 y 590 nm, respectivamente, en un contador Victor³ V 1420 multilabel (Perkin Elmer) y los valores de CC₅₀ se determinaron usando el software Microsoft Excel y XLfit 4.1.

Resultados

Los resultados se proporcionan en la Tabla 7, a continuación, para compuestos ensayados en el ensayo de replicón descrito anteriormente. Los resultados indican que la sobreexpresión de CES1 en células Huh-1 aumenta la actividad del compuesto 40ia, que se escinde por CES 1. En contraste, la actividad de IDX-184 (no escindida por CES1) y la actividad de sofosbuvir (escindida por ambos) CES1 y CatA no se incrementó en las células que sobreexpresan CES1.

Tabla 7 - Efecto de la sobreexpresión de CES1 sobre la actividad del Compuesto 40ia

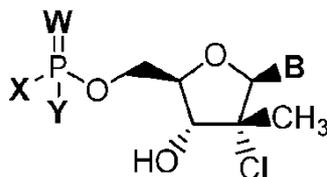
Fármaco	N	Zluc		Zluc + CES1		Veces de incremento de actividad doble EC ₅₀ (Zluc) / EC ₅₀ (Zluc + CES1)
		EC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	
Compuesto 40ia	2	+	++	++++	++	++++
Sofosbuvir ¹	2	+++	++	+++	++	+
IDX-184 ²	2	++++	++	++++	++	+

ES 2 674 980 T3

Fármaco	N	Zluc		Zluc + CES1		Veces de incremento de actividad doble EC ₅₀ (Zluc) / EC ₅₀ (Zluc + CES1)
		EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	
¹ Gilead Sciences, anteriormente PSI-7977 y GS-7977 ² Idenix Pharmaceuticals EC ₅₀ se proporciona de la siguiente manera: +++++ ≤ 250 nM <++++ ≤ 1 μM <+++ ≤ 10 μM <+ CC ₅₀ se proporciona de la siguiente manera: + ≤ 50 μM <+ El aumento de actividad doble se proporciona de la siguiente manera: + ≤ 1 <+ ≤ 10 <+++ ≤ 100 <++++						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



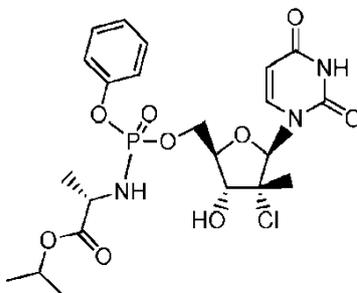
(III);

o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

5 W es O;

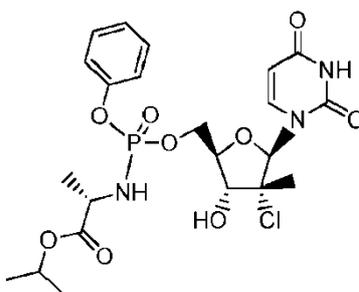
B es uracilo; X es un éster de L-aminoácido unido a N; e Y es -OR¹ y R¹ es fenilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está de acuerdo con la estructura:

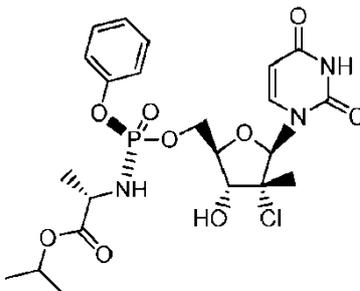


o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto está de acuerdo con la estructura:

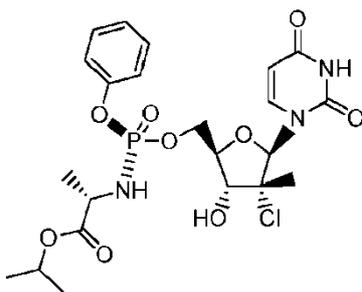


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

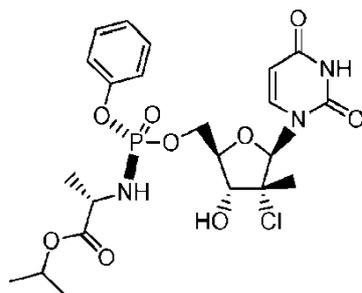


o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es:

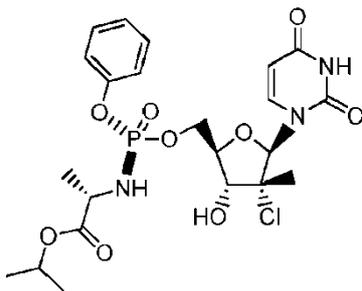


6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

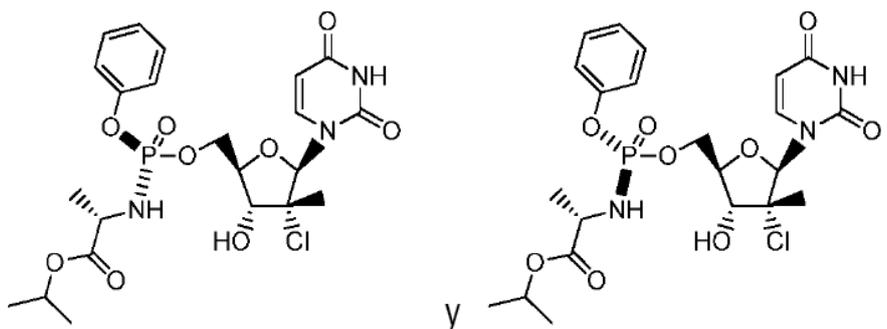
5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es:



8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

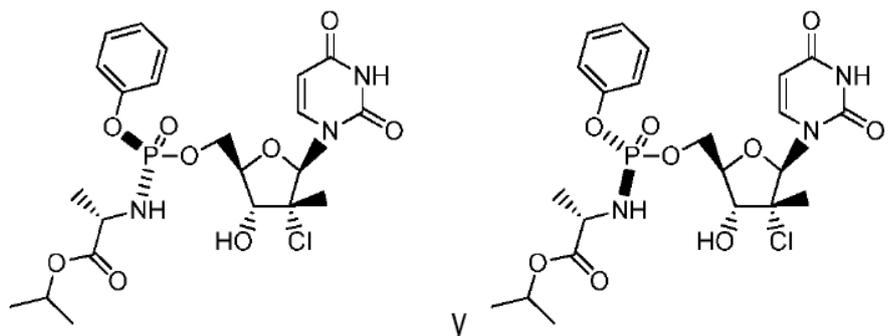
10 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que dicha composición proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto para tratar un humano infectado con HCV.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de los mismos; dicho compuesto es un enantiómero designado y dicha composición está sustancialmente libre de estereoisómeros de dicho enantiómero designado.

- 5 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho compuesto es un enantiómero designado seleccionado del grupo que consiste en:



y dicha composición está sustancialmente libre de estereoisómeros de dicho enantiómero designado.

- 10 12. Un compuesto o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, para uso en el tratamiento de un ser humano infectado con un virus de hepatitis. C.

- 15 13. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto o composición se administra en combinación o alternancia con un segundo agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en un interferón, un análogo de nucleótido, un inhibidor de polimerasa, un NS3 inhibidor de proteasa, un inhibidor NS5A, un inhibidor de entrada, un inhibidor de polimerasa no nucleósido, un inhibidor inmunitario de ciclosporina, un antagonista NS4A, un inhibidor de unión a ARN NS4B, un inhibidor de ARNm de ácido nucleico bloqueado, un inhibidor de ciclofilina o una combinación de los mismos.

14. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el segundo agente antiviral es un inhibidor de proteasa NS3.

- 20 15. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el segundo agente antiviral es un inhibidor de NS5A.

16. Un compuesto o una sal, solvato, forma tautomérica o forma polimórfica farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, para uso como un medicamento.