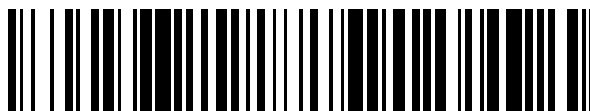


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 071**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 16203290 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3210993**

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

30 Prioridad:

13.03.2012 US 201261610411 P

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

15.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CLARKE, MICHAEL, O' NEIL HANRAHAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 709 071 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).

DESCRIPCION

Análogos de carba-nucleósido 2'-sustituidos para tratamiento antiviral

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

25

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

30

Ahora hay en desarrollo nuevos agentes contra la gripe prometedores con nuevos mecanismos de acción. Entre estos nuevos agentes está el favipiravir, que se dirige a la replicación del gen viral mediante inhibiendo la ARN polimerasa de la gripe. Sin embargo, sigue siendo incierto si este candidato a fármaco en investigación estará disponible para terapia. Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar compuestos adicionales que inhiban la gripe a través de este mecanismo de acción.

35

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

40

Los ribósidos de nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinil con actividad antiviral, anti-HCV y anti-RdRp se han divulgado por Babu, WO2008/089105 y WO2008/141079, Cho et al., WO2009/132123 y Francom et al. WO2010/002877. Butler et al., WO2009/132135, divulga nucleósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinil antivirales en los que la posición 1' del azúcar del nucleósido está sustituida con un grupo ciano o metilo. Sin embargo, no se ha divulgado la eficacia de estos compuestos para el tratamiento de las infecciones por *Orthomyxoviridae*.

45

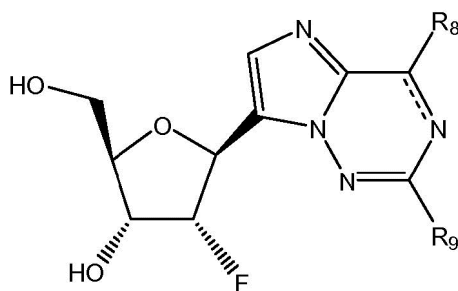
55 SUMARIO DE LA INVENCION

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

60

La primera realización de la invención está dirigida a un compuesto de Fórmula IIII:

65



Formula III

en la que

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

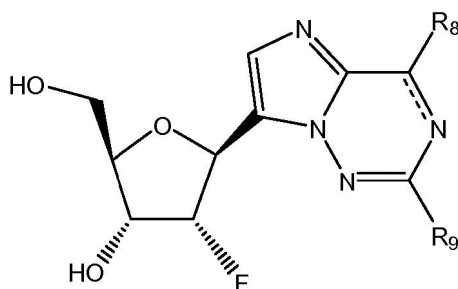
o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La segunda realización de la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, como se define en la primera realización de la invención, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una cierta realización del mismo, la composición farmacéutica comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, el por lo menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de un corticosteroide, un modulador de transducción de señales antiinflamatorias, un broncodilatador agonista β_2 -adrenorreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica, un agente que inhibe la migración de células proinflamatorias al sitio de la infección, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la hemaglutinina viral, un inhibidor de la neuramidasa viral, un inhibidor del canal de iones M2, un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Orthomyxoviridae* o una sialidasa. En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de ribavirin, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la proteasa alfa-1 y DAS 181.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La primera realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula III:



Formula III

en la que

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

o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se usan en la presente se pretende que tengan los siguientes significados.

Cuando se usan nombres comerciales en la presente, los solicitantes pretenden incluir independientemente

el producto de nombre comercial y el ingrediente(s) farmacéutico activo del producto de nombre comercial.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), ciclopropilo (*c*-propilo, *c*Pr), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2 metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble *sp*², carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple *sp* carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Por ejemplo, un grupo ariilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no están limitados a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza con un radical ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo ariilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción ariilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos del anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro fusionados. Ejemplos no limitativos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Ejemplos no limitativos de carbociclos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, y decalina.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

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

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

El término "profármaco", como se usa en la presente, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia del fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción(es) química espontánea, reacción(es) química catalizada por enzimas, fotólisis, y/o reacción(es) química metabólica. Un profármaco es, por tanto, una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

"Grupo protector" se refiere a un fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis de la sustancia farmacológica parental. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., 1991). Los grupos protectores se usan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los intermedios químicamente protegidos pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o el secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos pretendidos pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Como los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan ya sea *in vitro*, en el caso de productos intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los productos intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

"Fracción de profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inductor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en el Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármacos de fosfonato de la invención incluyen, pero no están limitados a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Las fracciones de profármacos pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilia para optimizar la administración, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco. Una fracción de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Fracciones de profármaco ejemplares incluyen ésteres de aciloximetilo -CH₂OC(=O)R³⁰ y carbonatos de aciloximetilo -CH₂OC(=O)OR³⁰ hidrolíticamente sensibles o lábiles donde R³⁰ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo C₆-C₂₀ o arilo C₆-C₂₀ sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al., (1983) J. Pharm. Sci. 72:324; también las Patentes de Estados Unidos N^o 4.816.570, 4.968.788, 5.663.159 y 5.792.756. En ciertos compuestos de la invención, una fracción de profármaco es parte de un grupo fosfato. El éster de aciloxialquilo puede usarse para administrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcocicarbonyloxialquilo (carbonato), también puede aumentar la biodisponibilidad oral como una fracción de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Una fracción de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

El grupo fosfato puede ser una fracción de profármaco de fosfato. La fracción de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis como, pero no limitado a, aquellos que comprenden un carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o un grupo POM. Alternativamente, la fracción de profármaco puede ser sensible a la escisión potenciada enzimática,

como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamidato.

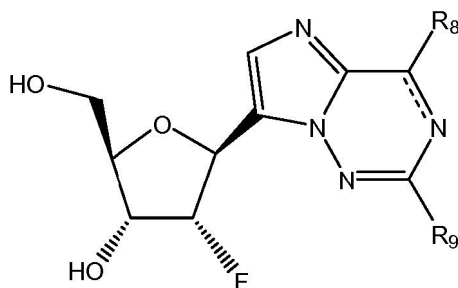
Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de Fórmula III deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se considera que los compuestos de Fórmula III que tienen tal estabilidad están dentro del alcance de la presente invención.

Cabe señalar que todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables (así como complejos, co-cristales, etc.), solvatos o ésteres de los mismos están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula III y sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en la presente, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformadores de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en la presente, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformadores de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

En una cierta realización de la invención, la presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula III:



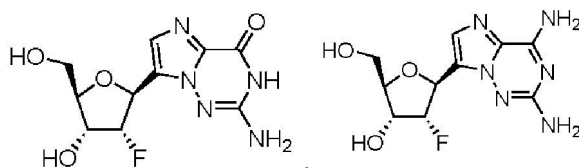
Formula III

en la que

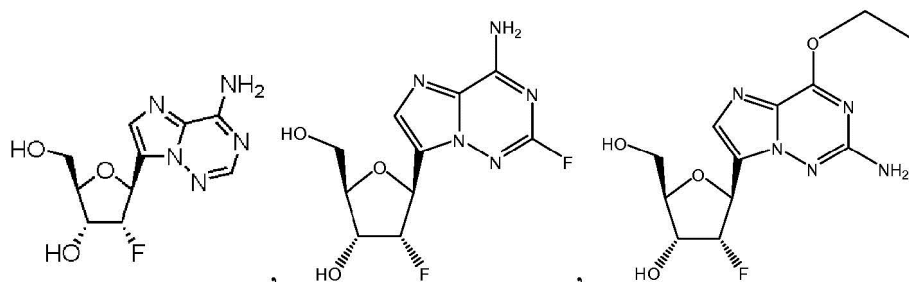
R⁸ es NH₂, OMe, OCH₂CH₃ o =O; y
R⁹ es NH₂, H o F;

o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



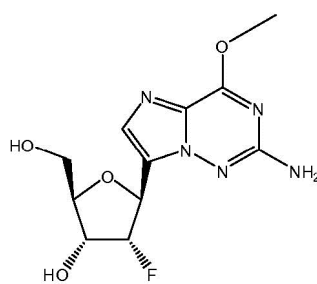
5



10

y

15

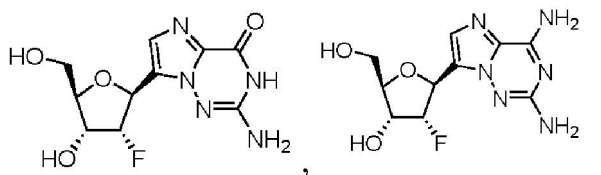


20

25

o una sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste de

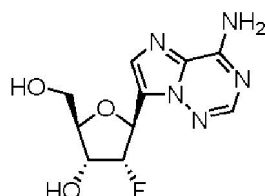
30



35

y

40



45

o una sal , solvato, o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos

50

La segunda realización de la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los términos en la segunda realización de la invención se definen como anteriormente con respecto a la primera realización de la invención.

55

Los términos "composición farmacéutica" y "formulación farmacéutica" se usan indistintamente en la presente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen compuestos de esta invención y pueden formularse usando cualquier portador y excipiente convencional que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones farmacéuticas acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a ser administradas por una administración distinta a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones farmacéuticas contendrán opcionalmente excipientes como los que se exponen en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones farmacéuticas puede variar preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, y más preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 10.

65

Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden por lo menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más portadores o excipientes y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales.

Una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis eficaz se usan indistintamente en la presente y se entiende que significan la cantidad de ingrediente activo requerida para lograr el resultado deseado. La dosis eficaz del ingrediente activo depende, por lo menos, de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, del método de administración y de la formulación farmacéutica, y puede determinarse fácilmente por el practicante clínico usando estudios de incrementos escalonados de dosis convencionales. La cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; y lo más preferible, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede ser otro compuesto de fórmula I o cualquier agente terapéutico adecuado para su uso con el compuesto de Fórmula III. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse del grupo que consiste de un corticosteroide, un modulador de transducción de señales antiinflamatorias, un broncodilatador agonista de β 2-adrenorreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, una solución salina hipertónica, un agente que inhibe la migración de células pro-inflamatorias al sitio de la infección, y mezclas de los mismos. El agente terapéutico adicional también puede incluir otros fármacos para tratar infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la hemaglutinina viral, inhibidores de la neuramidasa viral, bloqueadores del canal iónico M2, inhibidores de las ARN polimerasas dependientes del ARN de *Orthomyxoviridae*, sialidasas y otros fármacos para tratar infecciones por *Orthomyxoviridae*. En otra realización más, el agente terapéutico adicional es un interferón, ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la proteasa alfa-1 o DAS 181.

En otras realizaciones determinadas de la invención, la infección por *Orthomyxoviridae* que está siendo tratada por la composición farmacéutica está provocada por un virus de la gripe A, un virus de la gripe B o un virus de la gripe C.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Las técnicas y las composiciones farmacéuticas generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

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

Un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o marcarse y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos.

5 Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones farmacéuticas se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente(s) activo en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20% p/p (incluyendo el ingrediente(s) activo en un intervalo entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% p/p, como el 0,6% p/p, el 0,7% p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15% p/p y lo más preferible del 0,5 al 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse o con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

10 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, como propilenglicol, butano, 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa, componen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las composiciones farmacéuticas en crema.

20 Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la composición farmacéutica de la invención incluyen, pero no están limitados a, Tween®60, Span®80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

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

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como calcio o carbonato de sodio, lactosa, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo la microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo sólo o con una cera.

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

40 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, como

carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes como fosfatida natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes como etil o n-propil p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

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

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden haber excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como la parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones farmacéuticas también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saborizante o uno colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, como una solución en 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, también pueden usarse de igual manera ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un portador, por ejemplo, para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una composición farmacéutica de liberación prolongada pretendida para administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de portador que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% del total de las composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para lograr una tasa de infusión de aproximadamente 30 ml/h.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente en un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales composiciones farmacéuticas en una concentración de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20% p/p.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 micras, como aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 30, aproximadamente 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través de las vías nasales o por inhalación por la boca para llegar a los sacos alveolares. Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con agentes terapéuticos adicionales tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Orthomyxoviridae* como se describe a continuación.

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

Ejemplos no limitativos de nebulizadores incluyen atomización, a chorro, ultrasonidos, presurizados, placa porosa vibrante, o nebulizadores equivalentes que incluyen aquellos nebulizadores que utilizan tecnología de administración de aerosoles adaptativa (Denyer, J. Aerosol Medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supp 1, S1-S10). Un nebulizador a chorro utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución bajo presión a través de poros pequeños para generar gotitas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibrante utiliza una vibración rápida para cortar una corriente de líquido en tamaños de gotitas apropiados.

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

Cuando se formula y se administra de acuerdo con el método de la invención, la composición farmacéutica en aerosol para nebulización administra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula III al sitio de la infección por *Orthomyxoviridae* suficiente para tratar la infección por *Orthomyxoviridae*. La cantidad de fármaco administrado debe ajustarse para reflejar la eficiencia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula III. En una realización preferida, una combinación de la composición farmacéutica en aerosol acuoso con el nebulizador de atomización, a chorro, presurizado, de placa porosa vibratoria o ultrasónico permiten, dependiendo del nebulizador, de aproximadamente, por lo menos, el 20 a aproximadamente el 90%, típicamente aproximadamente el 70% de administración de la dosis administrada del compuesto de Fórmula III a las vías respiratorias. En una realización preferida, se administra por lo menos de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 50% del ingrediente activo. Más preferiblemente, se administra de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 90% del ingrediente activo.

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

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

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula III se administra como un polvo seco usando un dispositivo como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión de polvos secos. Ejemplos no limitativos de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los divulgados en las in US5.458.135; US5.740.794; US5775320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; US4.667.668; US4.805.811 y US5.388.572. Hay dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medición en el que un depósito para el fármaco se coloca dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco a la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido de fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la composición farmacéutica del fármaco en partículas pequeñas de MMAD de 1 μm y aproximadamente 5 μm , y a menudo implican la coformulación con partículas de excipientes más grandes, como, pero no limitado a, lactosa. El polvo del fármaco se coloca en la cámara de inhalación (ya sea por medición del dispositivo o por ruptura de una dosis medida de fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera la salida del polvo del dispositivo y hacia la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la ruta del polvo hacen que los agregados de excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las partículas de excipiente grandes provoca su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas del fármaco más pequeñas se depositan profundamente en los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando cualquiera de los dos tipos de inhaladores de polvo seco como se describe en la presente, en donde el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquier excipiente, está predominantemente en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula III se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Ejemplos no limitativos de inhaladores y dispositivos de dosis medidas incluyen los divulgados en las US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361306 y US6.116.234.. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en donde el MMAD del polvo seco, excluyendo cualquier excipiente, está predominantemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μm .

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones farmacéuticas en espray que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se sabe en la técnica que son apropiados.

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

Las composiciones farmacéuticas se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha mencionado en la presente con anterioridad, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

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

También se describen composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario para el mismo.

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

Los compuestos de la invención pueden usarse para proporcionar formulaciones farmacéuticas de

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

En otra realización, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para el tratamiento de las infecciones por el virus *Orthomyxoviridae*, preferiblemente, el agente terapéutico adicional es activo contra las infecciones por el virus *Orthomyxoviridae*, en particular infecciones por el virus de la gripe. Ejemplos no limitativos de estos agentes terapéuticos activos son los inhibidores de la hemaglutinina viral, los inhibidores de la neuramidasa viral, los bloqueadores de los canales iónicos M2, los inhibidores de las ARN polimerasas dependientes del ARN de *Orthomyxoviridae* y las sialidasas. Ejemplos no limitativos de inhibidores de la neuramidasa incluyen oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir y CS-8958. Ejemplos no limitativos de inhibidores del canal viral M2 incluyen amantadina y rimantadina. Ejemplos no limitativos de inhibidores de ARN polimerasas dependientes del ARN de *Orthomyxoviridae* son ribavirina y favipiravir. Un ejemplo no limitativo de sialidasas es DAS 181. En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la proteasa alfa-1 y DAS181.

Muchas de las infecciones por virus *Orthomyxoviridae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, los agentes terapéuticos activos adicionales usados para tratar los síntomas respiratorios y las secuelas de la infección pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula III. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de Fórmula III para el tratamiento de infecciones respiratorias virales incluyen, pero no están limitados a, broncodilatadores y corticosteroides.

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como una terapia para el asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz efectiva para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción todavía no se comprende completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales se asocian con efectos secundarios profundos indeseables, como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida de minerales en los huesos y efectos psicológicos, todo lo cual limita su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroides directamente al sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (ICS) se han desarrollado para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Ejemplos no limitativos de corticosteroides que pueden usarse en combinaciones con los compuestos de Fórmula III son dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisona, triamcinolona, acetona de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetona de fluocinolona, flunisolida, fluocortina-21-butolato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros agentes antiinflamatorios que funcionan a través de mecanismos de cascada antiinflamatorios también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula III para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La aplicación de "moduladores de transducción de señales antiinflamatorias" (a los que se hace referencia en este texto como AISTM), como inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, específicos de PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores del factor de transcripción (por ejemplo, bloqueo de NFκB a través de la inhibición de IKK) o inhibidores de las quinasas (por ejemplo, el bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desactivar la inflamación, ya que estas moléculas pequeñas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares comunes - aquellas vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (ver revisión de PJ Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitativo incluyen: ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida (inhibidor de la quinasa de P38 Map ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); 2-dietilamino-etil éster de ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco 2-dietil-etil éster de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y 4-

(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

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

Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas de β_2 -adrenorreceptores inhalados, como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de Fórmula III también son combinaciones adecuadas, pero no limitativas, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.

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

Para el tratamiento o la profilaxis de bronco-constricción pulmonar, los anticolinérgicos tienen un uso potencial y, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula III para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, pero no están limitados a, antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han demostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-(4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluorofenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetilo)-amida; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacina); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenil-butírico (Revatropato); 2-[1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il]-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepide); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Oxitropium-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metil-fenil éster de ácido dimetilaminoacético (Tolterodina-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (aclidinio-N,N-dietilglicinato); o 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.

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

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

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

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos distintos se refiere en general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos distintos, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos

distintos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más otros agentes terapéuticos activos distintos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de agentes terapéuticos activos distintos.

5 Alternativamente, puede administrarse primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos distintos primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto del compuesto. invención.

10 En la presente se describe un método para tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero con necesidad de ello. El método comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, como se ha definido anteriormente con respecto a la primera realización de la invención. Los términos en el método descrito en la presente se definen como anteriormente con respecto a la primera y segunda realizaciones de la invención.

15 En otra realización del método descrito en la presente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa o hidrato de un compuesto de Fórmula III o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un mamífero con necesidad de ello.

20 En otra realización, en la presente se describe el uso de un compuesto de Fórmula III o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una infección viral provocada por un virus *Orthomyxoviridae*.

25 En otro aspecto del método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* que se está tratando es una infección por el virus A de la gripe. En otro aspecto del método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* es una infección por el virus de la gripe B. En otro aspecto del método descrito, la infección por *Orthomyxoviridae* es una infección por el virus de la gripe C.

30 En una realización preferida, el método descrito en la presente comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero con necesidad de ello administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, el método descrito en la presente comprende tratar una infección por *Orthomyxoviridae* en un mamífero con necesidad de ello administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En la presente invención puede usarse cualquier portador o diluyente conocido en la técnica para su uso en composiciones farmacéuticas, que también sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor de la misma. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio.

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

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

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

55

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

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

A continuación se divulgan procesos, que pueden usarse para preparar compuestos de Fórmula III de la invención.

En la presente se describen métodos para inhibir la actividad de la polimerasa de *Orthomyxoviridae* que comprenden el paso de tratar una muestra sospechosa de contener el virus *Orthomyxoviridae* con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa de *Orthomyxoviridae*, como productos intermedios para tales inhibidores, o tener otras utilidades como se describen a continuación. Los inhibidores se unirán a localizaciones en la superficie o en una cavidad de la polimerasa de *Orthomyxoviridae* que tenga una geometría única para la polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Las composiciones que se unen a la polimerasa de *Orthomyxoviridae* pueden unirse con varios grados de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen sustancialmente irreversiblemente son candidatos ideales para su uso en este método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones de unión sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de la polimerasa de *Orthomyxoviridae*. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar polimerasa de *Orthomyxoviridae* en una muestra sospechosa de contener polimerasa de *Orthomyxoviridae* que comprende los pasos de: tratar una muestra sospechosa de contener polimerasa de *Orthomyxoviridae* con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de manera convencional usando grupos funcionales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener polimerasa de *Orthomyxoviridae* incluyen materiales naturales o hechos por el hombre como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que produce la polimerasa de *Orthomyxoviridae*, frecuentemente un organismo patógeno como el virus *Orthomyxoviridae*. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de solventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como humanos, y materiales hechos por el hombre, como cultivos celulares.

El paso de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o añadir un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración como se describe en la presente.

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

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

En otra realización más, en la presente se describen métodos para inhibir la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Orthomyxoviridae* en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con el virus *Orthomyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo que se inhibe la polimerasa de *Orthomyxoviridae*. En un aspecto de esta realización, la célula también se pone en contacto con por lo menos un agente terapéutico adicional. En ciertas

realizaciones del método descrito en la presente, la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Orthomyxoviridae* puede ser una ARN polimerasa dependiente del ARN de virus de la gripe A, una ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de gripe B, una ARN polimerasa dependiente del ARN del virus de gripe C o mezclas de las mismas.

5 En otra realización más, en la presente se describen métodos para inhibir la polimerasa de *Orthomyxoviridae* en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con el virus *Orthomyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la neuramidasa viral, inhibidores de la neuramidasa viral, bloqueadores de los canales iónicos M2, inhibidores de ARN polimerasas dependientes del ARN de *Orthomyxoviridae*, sialidasas y otros fármacos usados para tratar las infecciones por virus de *Orthomyxoviridae*.

10 En otro aspecto, en la presente se describen procesos y nuevos productos intermedios divulgados en la presente que son útiles para preparar compuestos de Fórmula III de la invención.

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

20 También se describen en la presente productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente, en la medida en que dichos productos son nuevos y no obvios sobre la técnica anterior. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, en la presente se describen compuestos nuevos y no obvios producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como una rata, ratón, cobaya, mono u hombre, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (normalmente entre 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad inhibidora de la polimerasa de *Orthomyxoviridae* propia.

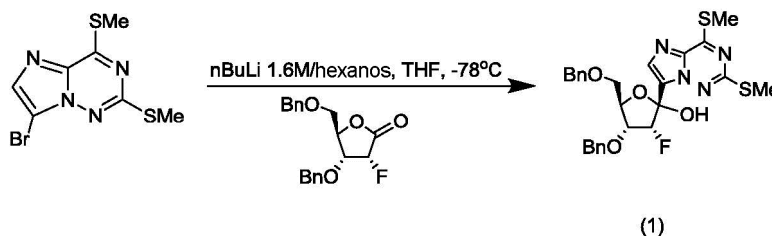
35 Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen en la presente como estables en el tracto gastrointestinal, donde menos de aproximadamente el 50 por ciento molar de los grupos protegidos se desprotegen en jugo intestinal o gástrico sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37° C. El simple hecho de que los compuestos sean estables para el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos típicamente serán estables en el sistema digestivo, pero pueden hidrolizarse sustancialmente al fármaco parental en la luz digestiva, el hígado u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

45 EJEMPLOS

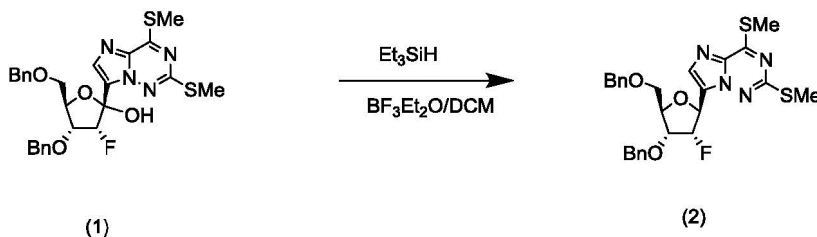
50 Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serían comprendidos por un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

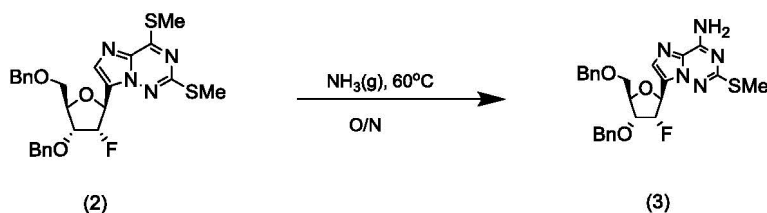
Abreviatura	Significado
Bn	Bencilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
m/z	relación masa a carga
MS o ms	espectro de masas
THF	tetrahidrofurano
δ	Partes por millón referidas al pico de solvente no deuterado residual

Preparación de compuestos (Los compuestos 1-5, 9, 11, 13-17 son ejemplos de referencia)**Compuesto 1: (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol**

A una mezcla de 7-bromo-2,4-bis(metil)imidazo [1,2- f][1,2,4] triazina (2,5 g, 7,57 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se añadió gota a gota nBuLi (1,6 M en hexano, 6,15 ml, 9,84 mmol). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota (3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (2,43 g, 8,33 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar a -78°C durante 3 horas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se inactivó con NH_4Cl saturado. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (1) (2 g, 48%) como espuma amarilla. MS (m/z): 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

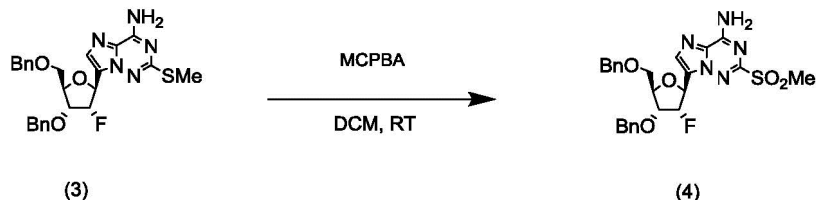
A una solución de (2S,3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(2,4-bis(metil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (1) (300 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78°C se le añadió $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1,20 ml, 8,81 mmol) gota a gota, seguido de la adición de Et_3SiH (1,52 ml, 8,81 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y luego se inactivó con NaHCO_3 saturado y luego se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (2) (218 mg, 75%). MS (m/z): 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

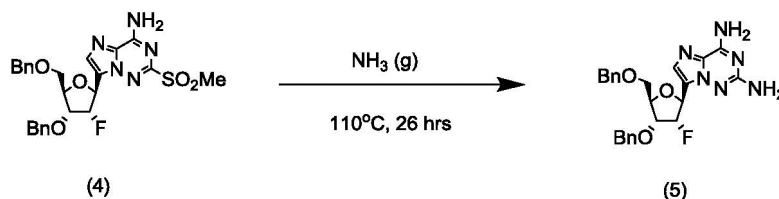
89%). MS (m/z): 496.2 [M+H]⁺

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



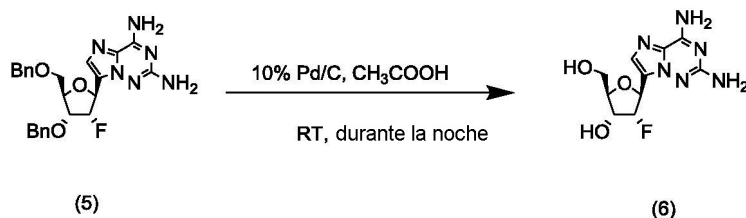
A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**3**) (300 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0° C se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77%) (627 mg, 3,42 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución de Na₂S₂O₃ al 20% en H₂O (15 ml) y se dejó agitar durante 20 minutos. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una mezcla bruta que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el producto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (276 mg, 87%) como aceite claro. MS (m/z): 528.1 [M+H]⁺.

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



Se calentó 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (276 mg, 0,52 mmol) en amoníaco líquido (100 ml) a 110° C durante 26 horas en una bomba de acero. La bomba se enfrió a temperatura ambiente y la reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (185 mg, 78%). MS (m/z): 465.3 [M+H]⁺.

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

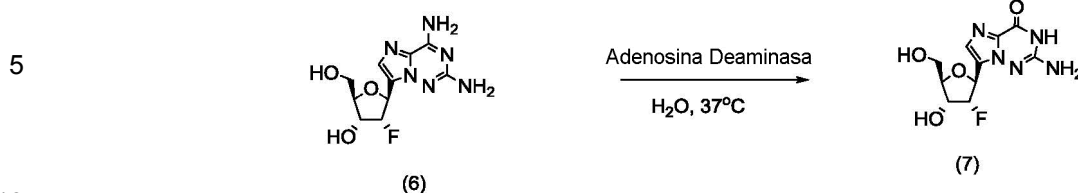


A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (145 mg, 0,31 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió 10% de Pd/C Degussa tipo E101 NEW (290 mg). La atmósfera de reacción se intercambió por H₂ (g) y la reacción se agitó durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se secó para proporcionar el producto deseado (2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (**6**) (85 mg, 96%) como un sólido blanco. MS (m/z): 285.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.45 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.24-5.11 (d, J =, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.91 - 3.70 (m 2H).

¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-199.86)-(-200.13) (m)

Compuesto 7: 2-amino-7-(2S,3S,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-

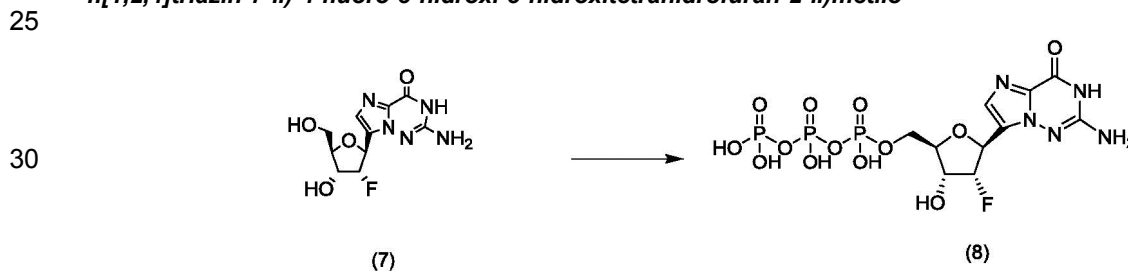
f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

15 A una solución de (2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (**6**) (310 mg, 1,09 mmol) en 800 ml de agua se añadió adenosina deamina a de bazo bovino tipo IX (Cas N° 9026-93-1, 205 µl). La solución se colocó en un baño de agua a 37° C durante 16 horas. La solución se concentró y el compuesto final se cristalizó por separado de las impurezas usando agua como solvente de cristalización. Los sólidos se recogieron y se secaron para proporcionar 2-amino-7-(2S,3S,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**7**) (246 mg, 80%) como un sólido blanquecino puro. MS (m/z): 286.2 [M+H]⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.43-5.42 (m, 1H), 5.26-5.20 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 5.09-4.85 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H).

¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ (-196.68)-(-196.94) (m)

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



40 Se disolvió 2-amino-7-(2S,3S,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**7**) (12 mg, 0,042 mmol) en trimetilfosfato (1 ml) en una atmósfera inerte (N₂). Se añadió oxicloruro de fósforo (58 mg, 0,378 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La monitorización por columna de intercambio de iones analítica determinó el tiempo en el que se formó > 80% de monofosfato. La solución se enfrió a 0° C y se añadió una solución de tributilamina (0,15 ml, 0,63 mmol) y pirofosfato de trietilamonio (0,25 g, 0,55 mmol) en DMF anhidro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 2,5 horas y luego se inactivó mediante la adición de solución de bicarbonato de trietilamonio 1 N en H₂O (6 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en H₂O. La solución se sometió a cromatografía de intercambio iónico para producir el producto deseado tetrahidrógeno trifosfato de ((2R,3R,4R,5S)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (**8**) (como la sal de tetratrietilamonio) (11 mg, 28% de rendimiento). MS (m/z): 526.0 [M+H]⁺.

45 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.53 (s, 1H), 5.43-5.37 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 5.29-5.15 (d, J = 55.2, 1H), 4.52 -3.47 (m, 4H).

50 ¹⁹F (376 MHz, D₂O): δ (-197.33)-(-197.60) (m, 1F)

³¹P (162 MHz, D₂O) δ (-10.66)-(-10.78) (d, J = 48.4 Hz, 1P), (-11.070)-(-11.193) (d, J = 49.2 Hz, 1P), (-22.990)-(-23.236) (m, 1P).

55 HPLC intercambio iónico: Solvente A: Agua; Solvente B: bicarbonato de trietilamonio 1M.

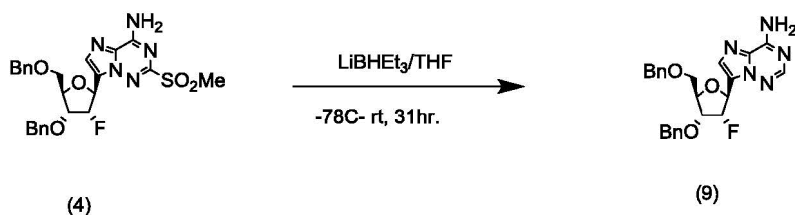
0-50% durante 12 minutos, luego 100% durante 5 minutos, luego de vuelta a 0% en 5 minutos.

Columna: Dionex, DNAPac PA-100, 4x250mm.

60 T_R = 12.04 min

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

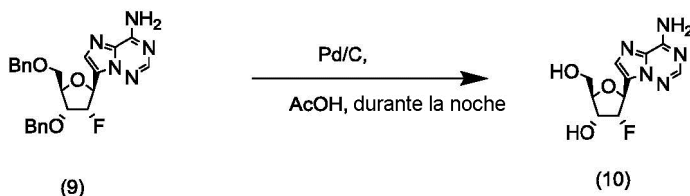
5



10 A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**4**) (63 mg, 0,12 mmol) en THF (5 ml) a -78° C se le añadió LiBHEt₃ (1,0 M en THF, 4,78 ml, 4,78 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar una mezcla bruta que se disolvió en CH₃OH y se concentró al vacío (3x). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el producto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ilo)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina (**9**) (50 mg, 95% de rendimiento). MS (m/z): [M+H]⁺ 450.3.

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

25



30

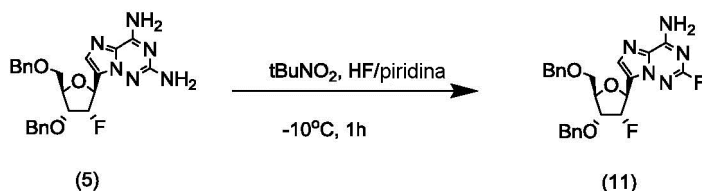
35 A una solución de 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina (**9**) (50 mg, 0,11 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió Pd/C al 10% (100 mg). La atmósfera de los recipientes de reacción se cambió por hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y el lavado con CH₃OH. El filtrado se concentró para dar una mezcla bruta que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₃OH/diclorometano para proporcionar el producto deseado (2S,3S,4R,5R)-5-(4-aminoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3-ol (**10**) como un sólido blanco (23 mg, 77% de rendimiento). MS (m/z): 270,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, J = 26 Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.50 - 5.48 (d, J = 6.4, 1 H), 5.42 - 5.36 (m, 1 H), 5.19 - 5.03 (m, 1 H), 4.88 - 4.85 (m, 1 H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 1 H), 3.72 - 3.67 (m, 1 H), 3.54 - 3.50 (m, 1 H). ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-196.69)-(-196.95) (m)

40

45 **Compuesto 11:** 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

45

50



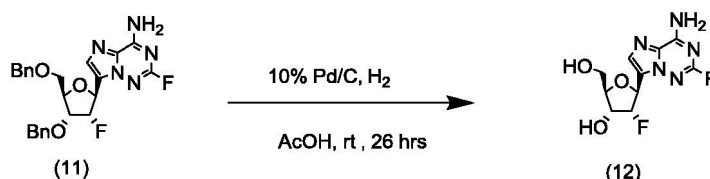
55 Se agitó 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina (**5**) (140 mg, 0,30 mmol) en 4 ml de 50% de HF/pyridina en un baño a -10° C y se añadieron 45 µl (0,38 mmol) de nitrito de t-butilo. La reacción se agitó a baja temperatura durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de H₂O y la capa acuosa se extrajo 2x 50 ml de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatografió en 6 g de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**11**) (50 mg), 36%. MS (m/z): 468.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60 (s, 1 H), 7.3-7.2 (bm, 10H), 7.14 (bs, 1H), 6.37 (bs, 1H), 5.46 - 5.48 (dd, J = 23.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.29 - 5.15 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 4.56 - 4.52 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 1 H), 3.65 - 3.63 (m, 1 H). ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -69.1 (s), (-197.7)-(-198.0) (m).

65

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

5

10



A una solución de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-4-amina (11) (50 mg, 0,11 mmol) en ácido acético (8 ml), se añadió Pd/C al 10% (100 mg). La atmósfera del recipiente de reacción se intercambió por hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con ácido acético y luego CH₃OH. El filtrado se concentró para dar una mezcla bruta que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-fluoroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (12) como un sólido blanco (26 mg, 84%). MS (m/z): 288.1 [M+H]⁺.

15

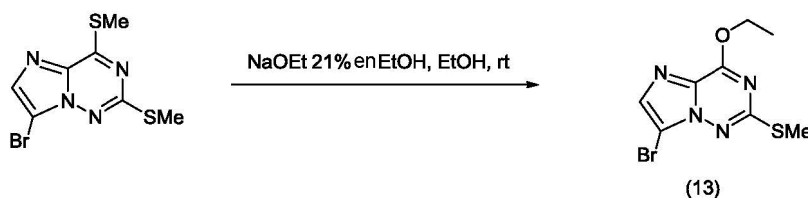
20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.66 (s, 1 H), 5.47 - 5.41 (dd, *J* = 23.6, 2.4 Hz, 1 H), 5.21 - 5.06 (m, 1 H), 4.35 - 4.27 (m, 1 H), 3.93 (bm, 1 H), 3.88 (m, 1H), 3.68 (m, 1 H).
¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ -72.15(s), (-199.39)-(-196.69) (m)

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

25

30



A una mezcla de 7-bromo-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (1,0 g, 3,45 mmol) en EtOH (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaOEt (21% en EtOH, 1,28 ml, 3,45 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con AcOH (1 ml). Los solventes se eliminaron a presión reducida, y la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y ½ salmuera saturada. Los orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se eliminaron por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (13) (791 mg, 79%) como una espuma amarilla. MS (m/z): 288.9/290.8 [M+H]⁺.

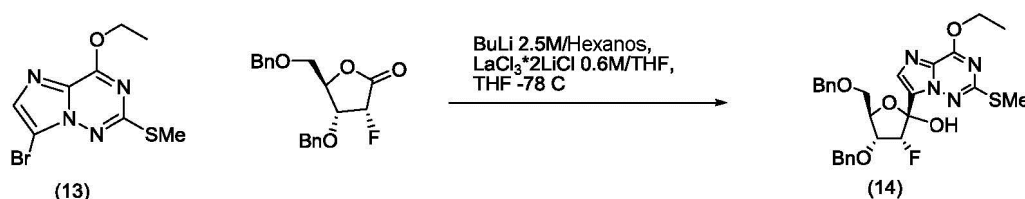
35

40

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

45

50



A una mezcla de 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (13) (917 mg, 3,17 mmol) en THF (15 ml) a -78° C se le añadió LaCl₃*2LiCl (0,6 M en THF, 5,28 ml, 3,17 mmol) seguido de la adición gota a gota de nBuLi (2,5 M en hexano, 1,27 ml, 3,17 mmol). Después de agitar a -78° C durante 30 minutos, se añadió gota a gota (3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3*H*)-ona (805 mg, 2,44 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a -78° C durante 30 minutos y dejar que la mezcla se calentase a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se inactivó con AcOH. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el compuesto deseado (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (14) (244 mg, 19%) como espuma amarilla. MS (m/z): 541.1 [M+H]⁺.

55

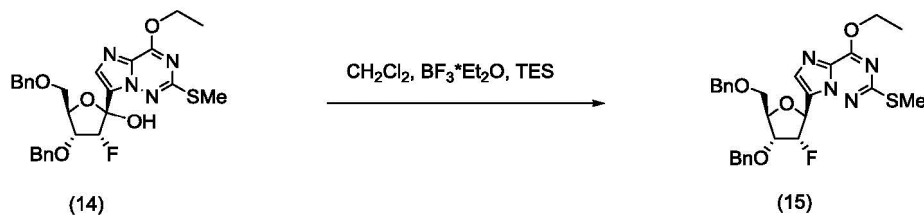
60

Compuesto 15: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-

65

(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina

5



10

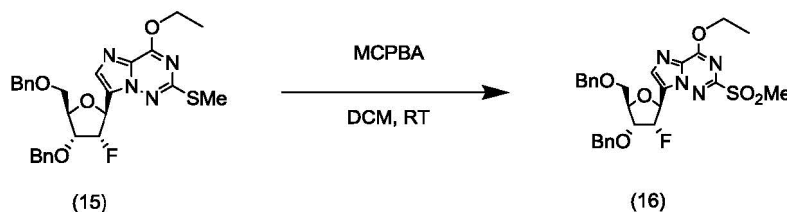
15

20

A una solución de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (X) (244 mg, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0° C se le añadió BF₃·OEt₂ (900 µl, 3,5 mmol) gota a gota, seguido de la adición de Et₃SiH (600 µl, 3,5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el compuesto deseado 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (15) (107 mg, 46%). MS (m/z): 525.1 [M+H]⁺.

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

25



30

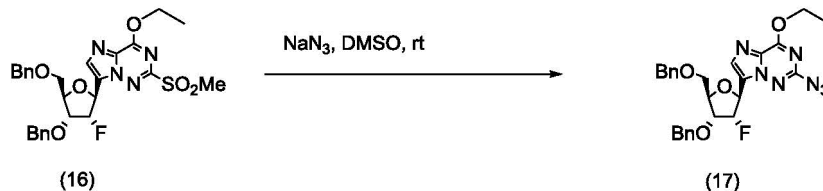
35

40

A una solución de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (15) (107 mg, 0,204 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77%) (100 mg, 0,443 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con una solución de Na₂S₂O₃ al 20% en H₂O (5 ml) y se dejó agitar durante 20 minutos. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina bruta (16), que se llevó a cabo sin purificación. MS (m/z): 557.1 [M+H]⁺.

Compuesto 17: 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiidimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina

45



50

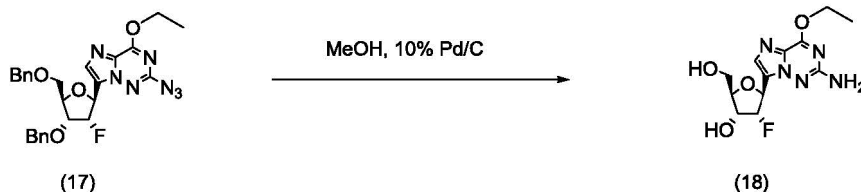
55

60

A una solución de NaN₃ (66 mg, 1,01 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (16) (113 mg, 0,203 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc/H₂O. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiidimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (17) (93 mg, 88%) como un sólido blanquecino. MS (m/z): 520.05 [M+H]⁺.

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

65

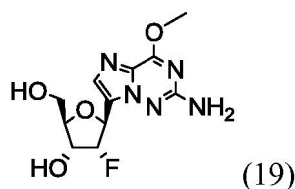


10 Una solución de 2-azido-7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (17) (93 mg, 0,18 mmol) en CH₃OH (5 ml) se purgó con argón, y se añadió Pd/C al 10% (100 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con H₂ tres veces. La mezcla de la reacción se dejó luego agitar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Los sólidos se filtraron y los orgánicos se eliminaron a presión reducida para dar un material bruto que se purificó por HPLC para dar (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (18) (27 mg, 48%) como un sólido blanco. MS (m/z): 314.10 [M+H]⁺.

15 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.526 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 5.43- 5.41 (d, J = 6.46 Hz, 1 H), 5.33 - 5.27 (dd, J = 2.25 and 22.69 Hz, 1 H), 5.11 -4.96 (m, 1 H), 4.84 (t, J = 5.58 Hz, 1 H), 4.52 - 4.47 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.511-3.45 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.04 Hz, 3H).

20 ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ (-196.79)-(-197.05) (m)

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



30 Se preparó (2R,3R,4R,5S)-5-(2-amino-4-metoxiimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-3-ol (19) de una manera directamente análoga a la usada para la preparación de (2R,3R,4R,5S)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol, excepto que se usó NaOMe en MeOH en lugar de NaOEt en EtOH en el primer paso de la síntesis. MS (m/z): 300.18 [M+H]⁺.

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 5.46 (dd, J = 24, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 54.8, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 4.4, 8, 20.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 4.4, 12 Hz, 1H).

40 ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD): δ (-198.98)-(-199.25) (m).

45 Ensayos anti-gripe

Ensayo de Inhibición de ARN Polimerasa de Gripe (IC₅₀)

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

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

60 Las reacciones se incubaron a 30° C durante 90 minutos y luego se colocaron en papel de filtro DE81. Los filtros se secaron al aire, se lavaron con M Na₂HPO₄ 0,125 (3x), agua (1x) y EtOH (1x), y se secaron al aire antes de exponerlos a un generador de imágenes de fósforo Typhoon y la radioactividad se cuantificó en un Typhoon Trio (GE Healthcare, Piscataway NJ)). Se calcularon los valores de IC₅₀ para los inhibidores ajustando los datos en GraphPad Prism con una respuesta de dosis sigmoideal con ecuación de pendiente variable, fijando los valores de Ymax e Ymin

en 100% y 0%. Se determinó que el IC₅₀ para el tetrahidrógeno trifosfato de ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (Compuesto 8) era 2,8 µM.

Ensayo de infección por la gripe de células epiteliales bronquial/traqueal humana normal (EC₅₀)

Se sembraron células epiteliales bronquiales/traqueales humanas normales (Lonza, Basilea Suiza) en placas de 384 pocillos a una densidad de 4000 células por pocillo en medio BEGM suplementado con factores de crecimiento (Lonza, Basilea Suiza). El medio se retira al día siguiente y las células se lavan tres veces con 100 µl de RPMI + BSA al 1% (RPMI-BSA). Se añaden 30 µl de RPMI-BSA a las células después de eso. Los compuestos se diluyen en serie 3 veces en DMSO, y se estampan en las placas 0,4 µl de diluciones de compuestos. Se añaden el virus de la gripe A HK/8/68 (Advanced Biotechnology Inc., Columbia, MD, 13.5 MOI), PC/1/73 (ATCC Manassas, VA, 0.3 MOI) y el virus de la gripe B/Lee/40 ((ATCC Manassas, VA, 10 MOI) a las células en 10 µl de medio RPMI-BSA suplementado con 8 µg/ml de tripsina (Worthington, Lakewood, NJ). Después de una incubación de cinco días, se añaden a las células 40 µl de tampón que contiene Mes 66 mM pH 6,5, CaCl 8mM, NP-40 al 0,5% y 100 µM de sustrato de neuramidasasa ácido (2'-(4-metilumbeliferil)-α-DN-acetilneuramínico, Sigma Aldrich, St. Luis, MO). La fluorescencia del producto de hidrólisis se lee usando excitación a 360 nm y emisión a 450 nm después de 1 hora de incubación a 37° C. Los valores de EC₅₀ se calculan mediante regresión no lineal de múltiples conjuntos de datos.

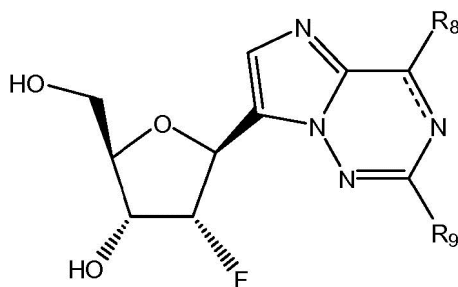
La siguiente tabla resume los EC₅₀ determinados por este ensayo:

Compuesto	Infl A PC/1/73 EC ₅₀	Infl B Lee/40 EC ₅₀
19	30µM	36µM
18	>200µM	>200µM
12	>100µM	>100µM
10	0.9µM	0.9µM
7	27µM	37µM
6	21µM	51µM

Aunque la invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas, se entenderá que no se pretende que la invención se limite a esas realizaciones. Un experto en la técnica entenderá que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras se mantienen dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula III:



Formula III

en la que

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

o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el por lo menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de un corticosteroide, un modulador de transducción de señales antiinflamatorias, un broncodilatador agonista del β_2 -adrenorreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica, un agente que inhibe la migración de células proinflamatorias al sitio de la infección, y mezclas de los mismos.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el por lo menos un agente terapéutico adicional es un inhibidor de la hemaglutinina viral, un inhibidor de la neuramidasa viral, un inhibidor del canal iónico M2, un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Orthomyxoviridae* o una sialidasa.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el por lo menos un agente terapéutico adicional es un interferón, ribavirina, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadina, rimantadina, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibidor de la proteasa alfa-1 o DAS 181.