

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 805**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 16196457 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3150608**

54 Título: **Análogos de carba-nucleósido sustituido por 2'-fluoro para el tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

21.09.2009 US 244297 P

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

12.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHO, AESOP;
KIM, CHOUNG U.;
METOBO, SAMUEL E.;
RAY, ADRIAN S. y
XU, JIE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 730 805 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de carba-nucleósido sustituido por 2'-fluoro para el tratamiento antiviral

5 **[0001]** Esta solicitud es una aplicación divisional del documento EP10763083.2.

CAMPO LA DE INVENCIÓN

10 **[0002]** La invención se refiere en general a compuestos con actividad antiviral, más particularmente nucleósidos activos contra infecciones por *Flaviviridae* y más particularmente a inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 **[0003]** Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles que incluyen pestivirus, flavivirus y hepacivirus (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Si bien los pestivirus causan muchas enfermedades animales de importancia económica, como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, el cólera porcino) y la enfermedad fronteriza del ovino (BDV), su importancia en la enfermedad humana está menos caracterizada (Moennig), V., y col., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los flavivirus son responsables de enfermedades humanas importantes, como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los hepacivirus causan infecciones por el virus de la hepatitis C en los seres humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus de la encefalitis japonesa (JEV) del virus West Nile (WNV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, la encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* causan una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para las infecciones por el virus *Flaviviridae*.

30 **[0004]** El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32: 98-112,2000), por lo que un foco importante de la investigación antiviral actual se dirige hacia el desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas por VHC en humanos (Di Besceglie, AM and Bacon, BR, Scientific American, oct. : 80-85, (1999); Gordon, CP, y otros, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5 (6), 453-463). Una serie de tratamientos contra el VHC son revisados por Bymock et al. en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11: 2; 79-95 (2000).

35 **[0005]** La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es uno de los objetivos mejor estudiados para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra el VHC. La polimerasa NS5B es un objetivo para los inhibidores en los primeros ensayos clínicos en humanos (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas se han caracterizado extensivamente a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de detección para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297: 1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22: 73-89). Las dianas bioquímicas como NS5B son importantes en el desarrollo de terapias contra el VHC, ya que el VHC no se replica en el laboratorio y existen dificultades para desarrollar ensayos basados en células y sistemas animales preclínicos.

45 **[0006]** Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo de nucleósido e interferón alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es efectiva en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, LJ, et al. Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes infectados con algunos genotipos muestran un beneficio persistente cuando se le da este tratamiento. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos de nucleósidos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen los documentos WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2006/065335, WO2008/089105, WO2008/141079 y WO2010/002877, pero aún no se dispone de tratamientos adicionales para las infecciones por el VHC para los pacientes.

55 **[0007]** Las curaciones virológicas de pacientes con infección crónica por VHC son difíciles de lograr debido a la gran cantidad de producción diaria de virus en pacientes con infección crónica y la alta mutabilidad espontánea del virus VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103). 7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9. Se ha demostrado que los análogos de nucleósidos antivirales experimentales inducen mutaciones viables en el virus del VHC tanto in vivo como in vitro (Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 926; Carroll, et al., Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926; Brown, AB, Expert Opin. Investig Drugs 2009, 18, 709-725). Por lo tanto, los medicamentos que tienen propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad mejorada contra cepas de virus resistentes; biodisponibilidad oral mejorada; menos efecto indeseable Los efectos y la vida media efectiva prolongada in vivo (De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58: 1-16) se requieren urgentemente.

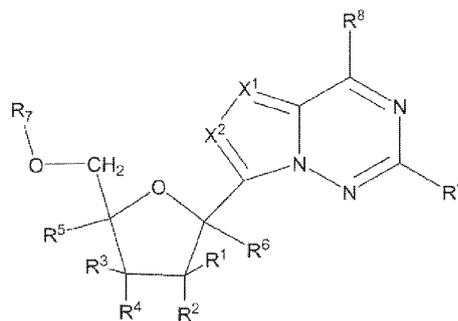
[0008] Ciertos ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo [1,5-f] [1,2,4] triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina, y [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazina se han descrito en Carbohydrate Research 2001, 331 (1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15 (1-3), 793-807; Tetrahedron 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 VHC.

[0009] Ribósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo [1,5-f] [1,2,4] triazinil imidazo [1,2-f] [1,2], 4] triazinilo, y [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinil nucleobases con actividad antiviral, anti-HCV y anti-RdRp han sido descritos por Babu, YS, WO2008/089105 y WO2008/141079; Cho, et al., WO2009/132123 y Francom, et al. WO2010/002877. Butler, et al., Documento WO2009/132135, ha descrito pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo antiviral, imidazo [1,5-t] [1,2,4] triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, y [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinil nucleósidos en los que se sustituye la posición 1' del azúcar nucleósido.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0010] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación, incluida la descripción como parte de la invención, pero que se encuentra fuera del alcance de dichas reivindicaciones, está destinada únicamente a fines ilustrativos. Se proporcionan compuestos que inhiben los virus de la familia Flaviviridae. La invención también comprende compuestos de Fórmula I que inhiben las polimerasas de ácido nucleico víricas, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en lugar de polimerasas de ácido nucleico celular. Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I son eficaces contra las cepas mutantes del virus del VHC de tipo salvaje y S282T. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I es útil para tratar infecciones por Flaviviridae en humanos y otros animales.

[0011] En una realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o aril (C_1-C_8) alquilo;

R^2 es halógeno;

cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_{nR^a}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), (C_4-C_8) carbohidrato de ciclo cíclico, (alquilo C_1-C_8 sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, o aril alquilo (C_1-C_8);

o cualquiera de los dos R^3 , R^4 o R^5 en los átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

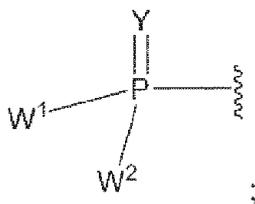
R^6 es H , OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_{nR^a}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno sustituido (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alquino sustituido (C_2-C_8) o aril (C_1-C_8) alquilo;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8), arilo (C_1-C_8) alquilo, carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o

5

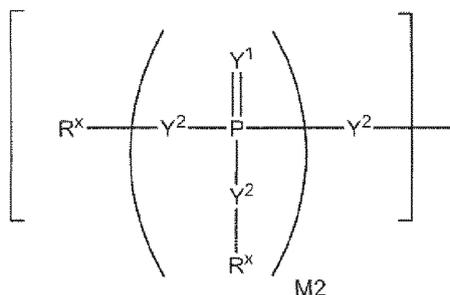


10

cada Y o Y1 es, independientemente, O, S, NR, ⁺N-(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂; W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² junto con R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

15

20



25

Fórmula Ia

30

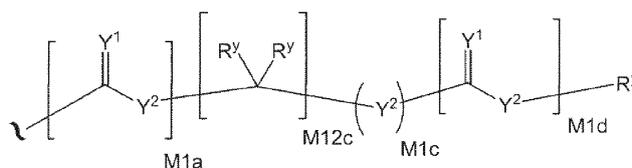
en donde:

35

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂; cada Y³ es independientemente O, S o NR;

cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

40



45

en donde:

50

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

55

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)N(R)₂, -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR o W³; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

60

cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₃), arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclo C₂-C₂₀, heterociclo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

65

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en el que W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

cada X₁ o X₂ es independientemente C-R¹⁰ o N;

cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclicualquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)(C₁-C₈) alquilo, -S(O)N(<alquilo C₁-C₈, alquilo arilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} .

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclicualquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ Alquilo (C_1-C_8), $-S(O)N(C_1-C_8)$ alquilo o arilo (C_1-C_8) alquilo; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$;

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o aril (C_1-C_8) alquilo de cada R_1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a , y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8) pueden reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$.

[0012] En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

[0013] En otra realización, se proporcionan nuevos compuestos de Fórmula I con actividad contra virus Flaviviridae infecciosos. Sin pretender imponer ninguna teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa viral dependiente de ARN y, por lo tanto, inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano como la hepatitis C.

[0014] En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0015] En otra realización, la presente solicitud proporciona una combinación de agente farmacéutico que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NSSB del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NSSB del VHC, inhibidores del NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la ICE, potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

[0016] En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

[0017] En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables; y al menos un agente terapéutico adicional.

[0018] En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral en la que la infección viral está causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, Virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la junjina, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus Zika y virus de la Hepatitis C; administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una de sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

[0020] En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un agente terapéutico adicional.

[0021] Otro aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VHC en un animal infectado que comprende administrar, es decir, tratar, dicho animal

con una composición o formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, y una segunda libra que tiene propiedades anti-VHC.

5 **[0022]** En otro aspecto, la invención también proporciona un método para inhibir el VHC, que comprende administrar a un mamífero infectado con el VHC una cantidad de un compuesto de Fórmula I, eficaz para inhibir la replicación del VHC en células infectadas en dicho mamífero.

10 **[0023]** En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales por Flaviviridae. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de una infección viral por Flaviviridae. En una realización, la infección viral por Flaviviridae es una infección aguda o crónica por VHC. En una realización de cada aspecto de uso y compuesto, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas virales o la eliminación del ARN en el paciente.

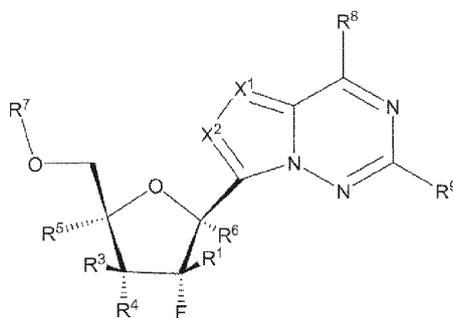
15 **[0024]** En otro aspecto, la invención también proporciona procesos y nuevos intermedios descritos en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de Fórmula I de la invención.

20 **[0025]** En otros aspectos, se proporcionan nuevos métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y ensayo de los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

25 **[0026]** Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, las estructuras y las fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

30 **[0027]** En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I están representados por la Fórmula II:



Formula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

50 R^1 es alquilo (C_1-C_8), (C_4-C_8) carbociclilalquilo, alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_3), (C_2-C_8) alquinilo sustituido o aril (C_1-C_8) alquilo; cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), (C_4-C_8) carbohidrato de ciclo cíclico, (alquilo C_1-C_8 sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido, o aril (C_1-C_8) alquilo; o cualquiera de los dos R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos ar-

55 $O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

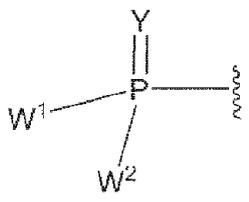
R^6 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo sustituido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquinilo sustituido (C_2-C_8) o aril (C_1-C_8) alquilo;

60 cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_1-C_8) alquilo, carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

65 R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o

5

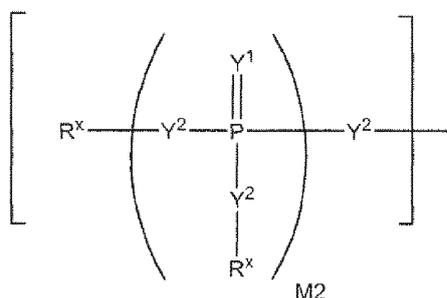


10

cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;
 W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² junto con R³ o R⁴ es -Y³⁻ y el otro
 de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

15

20



25

Fórmula Ia

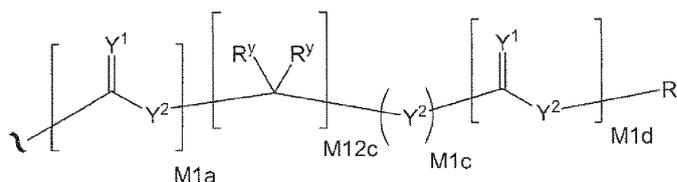
30

en donde:

35

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O),
 o S(O)₂; cada Y³ es independientemente O, S o NR;
 M2 es 0, 1 o 2;
 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

40



45

en donde:

50

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -
 SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -
 SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂,
 -OR o W³, o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico
 de 3 a 7 átomos de carbono; cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido,
 alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquino sustituido (C₂-C₈) arilo C₆-C₂₀, arilo
 sustituido C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
 W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en
 el que W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;
 cada X₁ o X₂ es independientemente C-R¹⁰ o N;
 cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -
 CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=S)_nR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈),
 alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), (C₄-C₈) carbocicliclalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido,
 -C(=O)(C₁-C₈) alquilo, -S(O)N(C₁-C₈) alquilo, aril (C₁-C₈) alquilo, OR¹¹ o SR¹¹;

65

cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=S)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclialquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alquilo o aril (C_1-C_8) alquilo; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o aril (C_1-C_8) alquilo de cada R_1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a , y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8) pueden reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

[0028] En una realización de la invención de Fórmula II, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 .

[0029] En una realización de Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En un aspecto de esta realización, R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^3 es y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^3 es H y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^3 es H y R^1 metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es H.

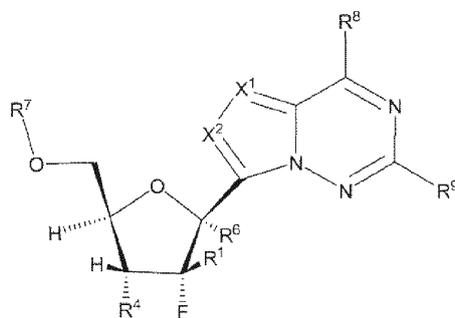
[0030] En una realización de Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halógeno, (alquilo C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH , o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es H.

[0031] En una realización de Fórmula II, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH , o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^5 es N_3 .

[0032] En otra realización de Fórmula II, R^5 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN , OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es CN , OH , o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^5 es N_3 .

realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_3). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

[0039] En otra realización, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II están representados por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

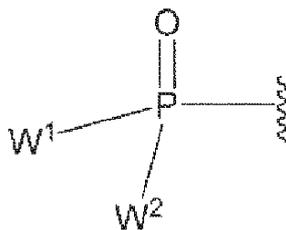
R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo y todas las variables restantes se definen como para la Fórmula I.

[0040] En una realización de Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_3). En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

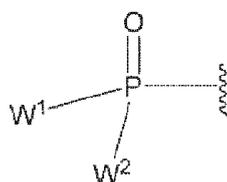
[0041] En otra realización de Fórmula III, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

[0042] En otra realización de Fórmula III, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 .

[0043] En una realización de Fórmula III, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



15 En un aspecto de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^7 es



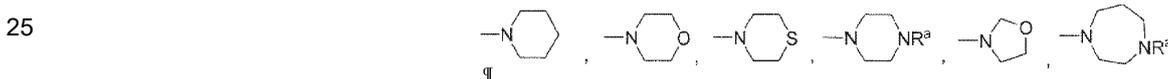
30 En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

35 **[0044]** En una realización de Fórmula III, X_1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X_1 es N. En otro aspecto de esta realización, X_1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, X_2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X_1 es N y X_2 es CH. En otro aspecto de esta realización, X_1 es $C-R^{10}$ y X_2 es CH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^1 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

40 **[0045]** En otra realización de Fórmula III, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

5 **[0046]** En otra realización de Fórmula III, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta realización, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a . R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X_1 o X_2 es N. En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

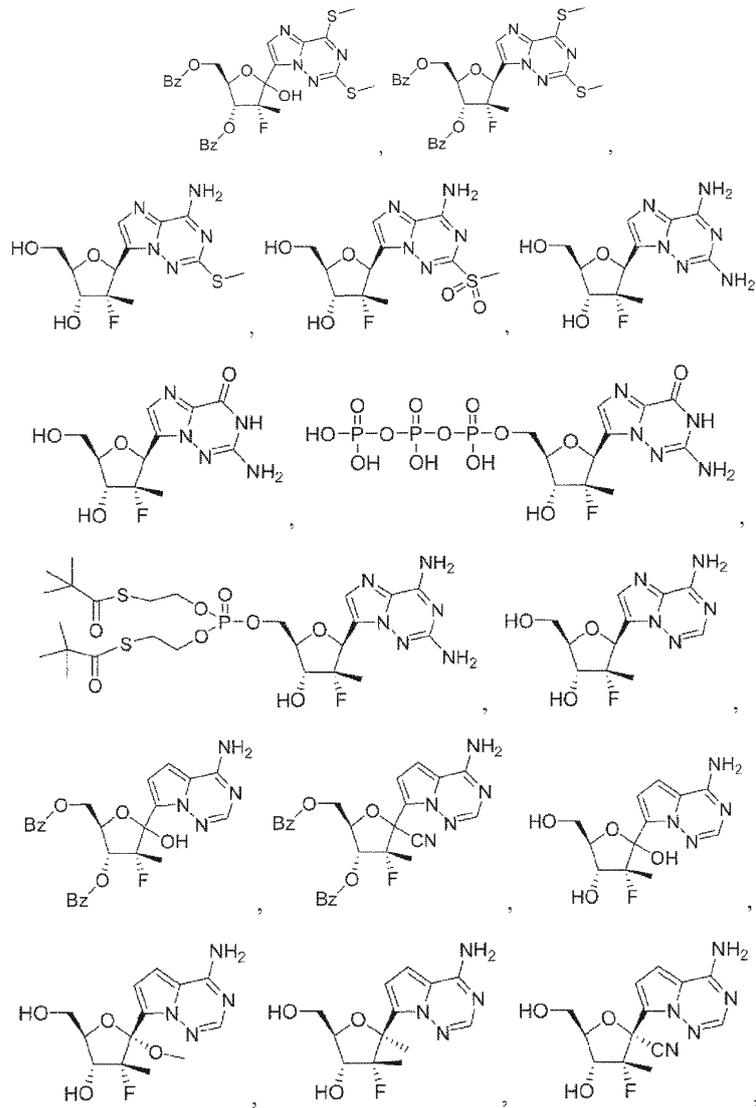
20 **[0047]** En una realización de las Fórmulas I-III, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)N(C_1-C_8)$ alquilo o aril (C_1-C_8) alquilo. En otra realización, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o NR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, el resto $-NR^{11}R^{12}$ puede representarse por los heterociclos:

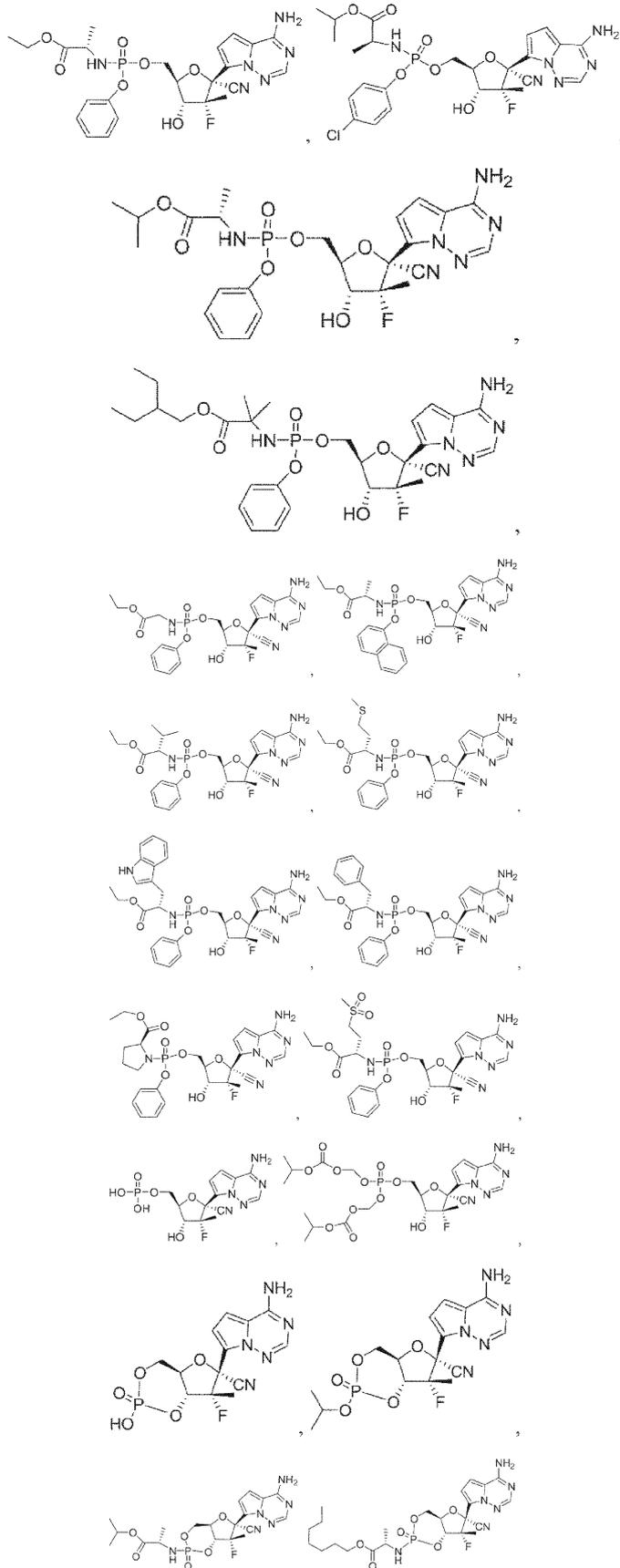


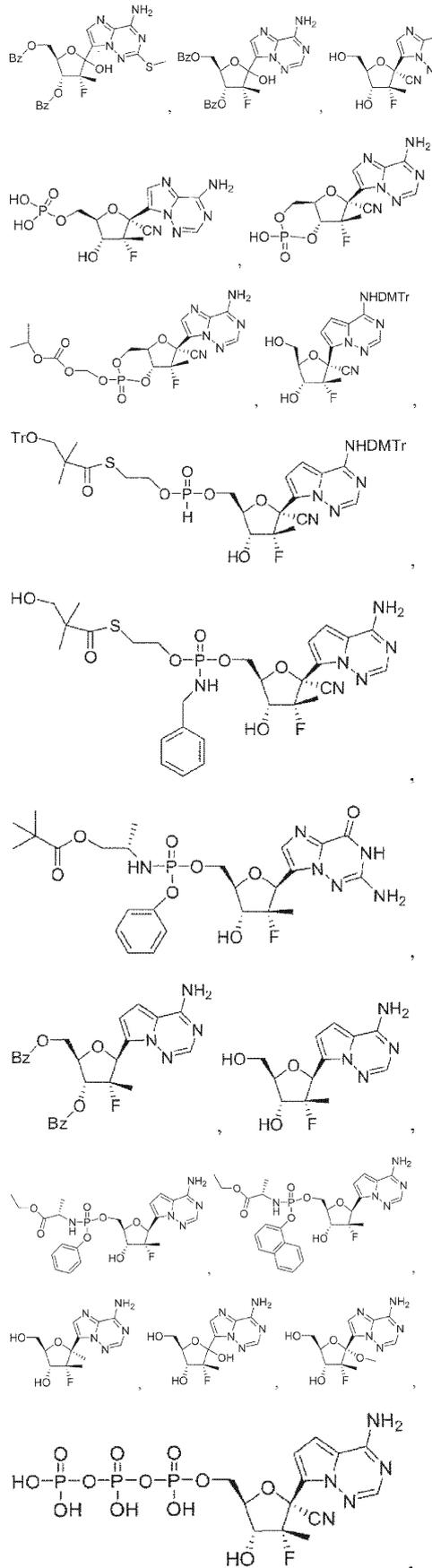
30 **[0048]** En otra realización de las Fórmulas I-III, cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilo (C_1-C_8) alquilo, en donde dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilo (alquilo C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$.

35 **[0049]** En otra realización de Fórmula I-III, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1-C_8) en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8) se puede reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o NR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían representar restos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$.

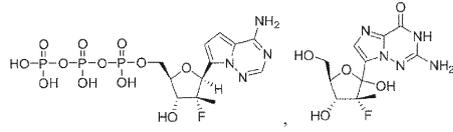
40 **[0050]** En otra realización, las Fórmulas I-III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



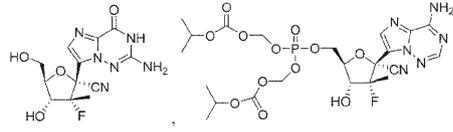




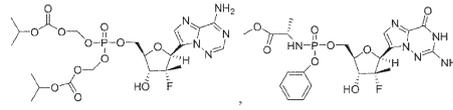
5



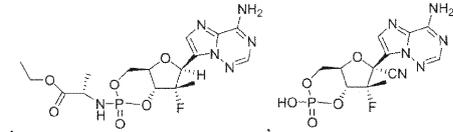
10



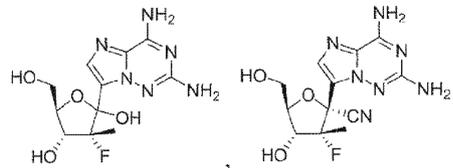
15



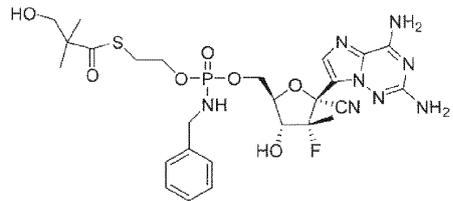
20



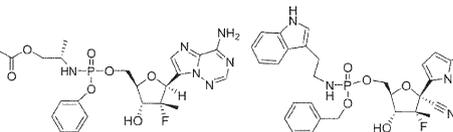
25



30



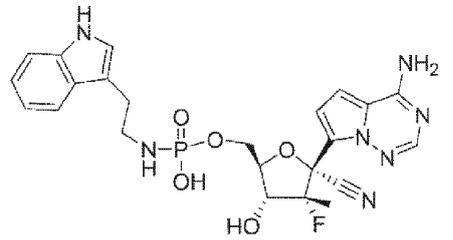
35



40

y

45



50

55

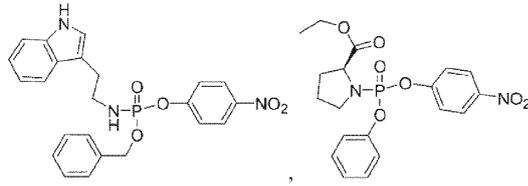
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

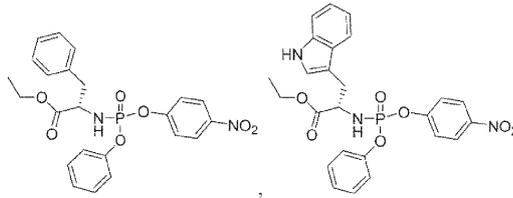
[0051] En otra realización, se proporciona un compuesto útil para la síntesis de los compuestos de Fórmula I seleccionados del grupo que consiste en

65

5

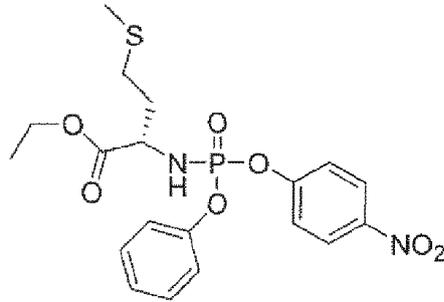


10



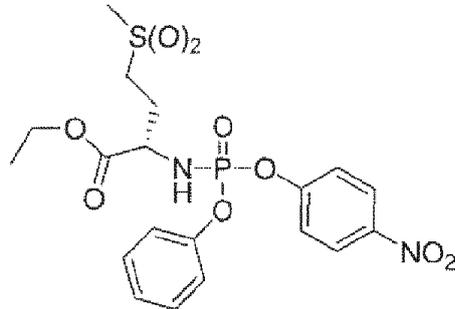
15

20



25

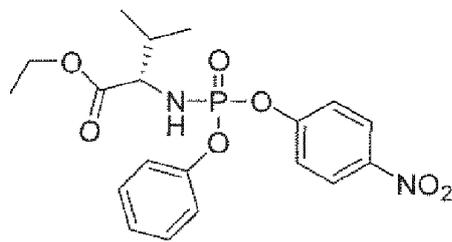
30



35

40

45



50

55 o sales o ésteres de los mismos.

DEFINICIONES

60 **[0052]** A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases, como se usan en este documento, tienen los siguientes significados:

Cuando los nombres comerciales se usan en este documento, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.

65 **[0053]** Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera similar, con

respecto a los productos intermedios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 **[0054]** "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexil (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octil (-C(CH₂)₇CH₃).

20 **[0055]** "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se define anteriormente, se une a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁-C₂₀ alcoxi), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ u -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ u -OtBu).

25 **[0056]** "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se define 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 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃.

30 **[0057]** "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

35 **[0058]** "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH).

40 **[0059]** "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etil (-CH(CH₃)-), 1,2-etil (-CH₂CH₂-), 1,1-propil (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propil (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propil (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

45 **[0060]** "Alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. Por ejemplo, y el grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

50 **[0061]** "Alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

55 **[0062]** "Amino" se refiere en general a un radical de nitrógeno que puede considerarse un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula -N(X)₂, donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp³. Los tipos no limitantes de amino incluyen -NH₂, -N(alquil)₂, -NH(alquil), -N(carbociclilo)₂, -NH(carbociclilo), -N(Heterociclilo)₂, -NH(heterociclilo), N(arilo)₂, -NH(arilo), -N(alquil)(arilo), -N(alquil)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), -N(arilo)(heteroarilo), -N(alquil)(heteroarilo), etc. El término "alquilamino" se refiere a

60

un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(bencilo), -N(bencilo)₂, etc. Alquilamino sustituido se refiere en general a grupos alquilamino, como se definió anteriormente, en los que al menos un alquilo sustituido, como se define aquí, está unido al átomo de nitrógeno amino. Ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen -NH(alquileo-C(O)-OH), -NH(alquileo-C(O)-O-alquil), -N(alquileo-C(O)-OH)₂, -N(alquileo-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

[0063] "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo 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 se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo.

[0064] "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 sp³, se reemplaza con un radical ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo. El grupo ariilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

[0065] "Ariilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², se reemplaza con un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo descritos en el presente documento, y la porción alqueno del ariilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno descritos en el presente documento. El grupo ariilalqueno puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

[0066] "Ariilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp, se reemplaza con un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo descritos en el presente documento, y la porción alquinilo del ariilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo descritos en el presente documento. El grupo ariilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

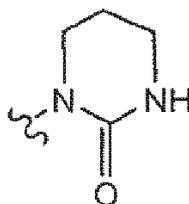
[0067] El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileo, ariilo, ariilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileo sustituido", "ariilo sustituido", "ariilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", a menos que se indique lo contrario, significa alquilo, alquileo, ariilo, ariilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con un sustituyente no hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R_b, -O-, =O, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)_nR^b₂, -S(=O)₂, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O-)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O-), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O-, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)_nR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR_b)NR_{b2}, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R_b es independientemente H, alquilo, ariilo, ariilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o grupo profármaco. Los grupos alquileo, alqueno y alquinilo también pueden estar sustituidos de manera similar. A menos que se indique lo contrario, cuando el término "sustituido" se usa junto con grupos tales como ariilalquilo, que tienen dos o más restos que pueden sustituirse, los sustituyentes pueden unirse al resto ariilo, el resto alquilo, o ambos.

[0068] El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia del fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de la reacción o reacciones químicas espontáneas, reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Un profármaco es, por lo tanto, una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

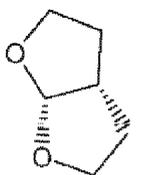
[0069] Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I-III deberían seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica en forma aceptable estable. Las definiciones y los sustituyentes para varios géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran aquí. Un experto en la técnica debe entender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable. "Especies o compuestos inoperables" significa estructuras compuestas que violan principios científicos relevantes (como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

[0070] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-\text{SCH}_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula parental se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquilamina (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

[0071] El "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento incluye, a modo de ejemplo, y no limita los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principios de la química heterocíclica moderna (WA Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28, y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados por 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). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, incluidos los grupos carbonilo. Un ejemplo no limitativo de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



[0072] Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo, y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahydrofuranilo:



[0073] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, posición 2,4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

[0074] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una

aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidinc, 2-imidazolinc, 3-imidazolinc, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

[0075] "Heterociclicilalquilo" 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 por un radical heterociclico (es decir, una porción heterociclicil-alquilenilo). Los grupos heterociclicilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, heterociclicil- CH_2 -, 2-(heterociclicil) etan-1-ilo, en donde la porción "heterociclicilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclicilo descritos anteriormente, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclicilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclicilo alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclicil-alquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclicilo es de 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclicilalquilos incluyen, a modo de ejemplo, y no limitando, azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros que contienen heterociclos como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletano-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos que contienen azufre de 6 miembros, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

[0076] "Heterociclicilalqueno" se refiere a un radical alqueno 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 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclico (es decir, un resto heterociclicil-alquilenilo). La porción heterociclicilo del grupo heterociclicilo alqueno incluye cualquiera de los grupos heterociclicilo descritos en el presente documento, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alqueno del grupo heterociclicilo alqueno incluye cualquiera de los grupos alqueno descritos en este documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclicilo puede unirse a la porción alqueno del heterociclicilo alqueno por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclicilo alqueno comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo heterociclicilo alqueno es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclicilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

[0077] "Heterociclicilalquino" se refiere a un radical alquino 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 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclico (es decir, un resto heterociclicil-alquilenilo). La porción heterociclicilo del grupo heterociclicil alquino incluye cualquiera de los grupos heterociclicilo descritos en el presente documento, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquino del grupo heterociclicil alquino incluye cualquiera de los grupos alquino descritos en este documento. Un experto en la materia también entenderá que el grupo heterociclicilo puede estar unido a la porción alquino del heterociclicil alquino por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo alquino heterociclicilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquino del grupo de alquino heterociclicilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclicilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

[0078] "Heteroarilo" se refiere a un heterociclicilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarílicos incluyen todos los anillos aromáticos enumerados en la definición de "heterociclicilo", incluidos piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotirofenilo carbazolilo, imidazilo, tienil, benzofuranilo, benzotirofenilo carbazolilo, imidazilo, etc. isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirdazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

[0079] "Carbociclo" o "carbociclicilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo, y hasta unos 20 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un biciclo. Sistema [5,6] o [6,6], o anillos de espiro fusionados. Ejemplos no limitativos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-eno, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitativos de biciclos carbohidratos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

[0080] "Carbociclicilalquilo" se refiere a un radical acilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un radical carbociclicilo como se describe en el presente documento. Ejemplos típicos, pero no limitativos, de grupos carbociclicilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

[0081] "Arihetemalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo) se ha reemplazado con un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo ariheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo ariheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquileo-O-arilo, -alquileo-O-alquileo-arilo, -alquileo-NH-arilo, -alquileo-NH-alquileo-arilo, -alquileo-S-arilo, -alquileo-S-alquileo-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquileo en las fórmulas generales anteriores puede sustituirse adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en el presente documento.

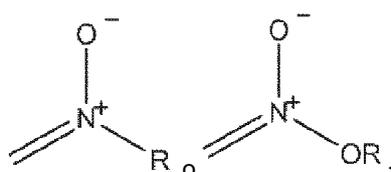
[0082] "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Ejemplos no limitativos de heteroaril-alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzo-tiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoolinilo-CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, CH(CH₃)-purinilo, CH(CH₃)-furanilo, CH(CH₃)-tienil, CH(CH₃)-benzofuranilo, CH(CH₃)-benzotiofenilo, CH(CH₃)-camazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

[0083] El término "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en donde todos los sustituyentes son hidrógeno o en donde uno o más de los hidrógenos del resto puede ser reemplazado por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido" o como se indique de otro modo.

[0084] El término "opcionalmente reemplazado" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-III (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₈) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S-, o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) pueden reemplazarse por 0, 1, 2 o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S-, o -NR^a-).

[0085] El término "átomo(s) de carbono no terminal(es)" en referencia a un resto alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alquenoileno o alquinoileno se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ o el resto alqueno -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- se considerará que los átomos de C* serían átomos de carbono no terminales.

[0086] Algunas alternativas Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra aquí unido a un átomo de carbono, también pueden representarse por grupos separados por carga, tales como



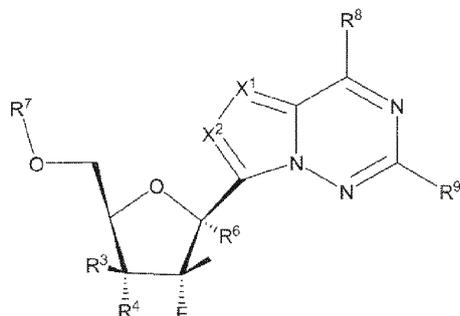
respectivamente, y se pretende que sean equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente para los fines de describir esta invención.

[0087] "Enlazador" o "enlace" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades repetitivas de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamina, JeffaminaTM); y éster diácido y amidas, que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

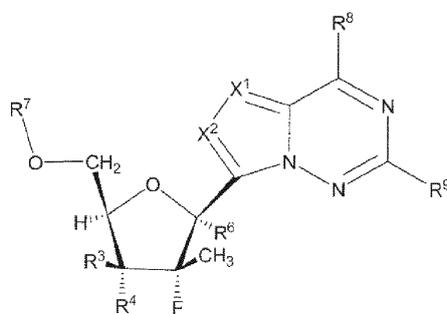
[0088] Los términos tales como "unido a oxígeno", "unido a nitrógeno", "unido a carbono", "unido a azufre" o "unido a fósforo" significan que si un enlace entre dos restos se puede formar usando más de un tipo de átomo en un resto, entonces el enlace formado entre los restos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido a nitrógeno estaría unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

[0089] A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-III tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos

de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se debe asumir que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado que



[0090] "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su 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 de protección química y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Consulte: "Grupos de protección en química orgánica", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos de protección se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficiencia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de forma 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 protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

[0091] Los compuestos protegidos también pueden presentar 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 esta función, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos previstos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco in vivo. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más efectivamente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer una mayor potencia in vivo que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan ya sea in vitro, en el caso de intermedios químicos, o in vivo, en el caso de profármacos. Con los productos químicos intermedios, 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.

[0092] El "resto profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Diseño y aplicación de profármacos" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármacos pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilia para optimizar la administración de fármacos, la biodisponibilidad y la eficacia.

[0093]. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

[0094] Los ejemplos de restos de profármacos incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ donde R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo sustituido $\text{C}_6\text{-C}_{20}$. El éster de aciloxialquilo se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego se aplicó a fosfatos y fosfonatos de Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las Patentes de Estados Unidos números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, un resto de profármaco es parte de un grupo fosfato. El éster aciloxialquílico se puede usar para administrar ácidos fosfóricos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster aciloxialquílico, el éster alcocarboniloxialquílico (carbonato), también puede aumentar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un ejemplo de éster de aciloximetilo es pivaloioximetoxi. $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloioximetilcarbonato $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

[0095] El grupo fosfato puede ser un resto profármaco de fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, entre otros, aquellos que comprenden un carbonato de pivaloioximetilo (POC) o un grupo POM. Alternativamente, el resto profármaco puede ser sensible a la escisión potenciada enzimáticamente, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

[0096] Se ha informado que los ésteres arílicos de los grupos de fósforo, especialmente los ésteres fenílicos, aumentan la biodisponibilidad oral (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Los ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico orto al fosfato también se han descrito (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115). Se informa que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfónico original. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto o para pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, p. ej., esterasas, oxidasas, etc., que a su vez experimentan escisión en el enlace CO bencílico para generar el ácido fosfórico y el intermedio de metida de quinona. Mitchell et al (1992) J. Chem. describen ejemplos de esta clase de profármacos. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721. Se han descrito otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier et al., Documento WO 91/19721). Se ha informado que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La constricción o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que posteriormente se descompone en ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclico también se han descrito como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al, Patente de EE.UU. N° 6312662).

[0097] Se debe observar que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III y sus sales farmacéuticamente aceptables están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

[0098] Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en este documento, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede deberse a diferencias en el empaquetamiento de cristales (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformadores de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en este documento, 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 de cristales (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 I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0099] Un compuesto de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Como se usa en este documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe 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 disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0100] Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-III están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, en teoría, puede estar presente un gran número de compuestos en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R . R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprenden R^y . Un experto en la técnica de la química médica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente

limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el objetivo deseado y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

5 **[0101]** A modo de ejemplo y no de limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0, tiempos en una realización dada. Más típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Incluso más típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 3 o menos veces en una realización dada. Por ejemplo, W^3 ocurrirá de 0 a 8 veces, R^y ocurrirá de 0 a 6 veces en una realización dada. Aún más típicamente, W^3 ocurrirá de 0 a 6 veces y R^y ocurrirá de 0 a 4 veces en una realización dada.

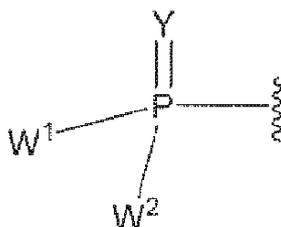
15 **[0102]** Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Un experto en la técnica de la química médica comprende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como se estableció anteriormente.

20 **[0103]** El modificador "aproximadamente" utilizado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (p. ej., incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

25 **[0104]** Los compuestos de la Fórmula I-III pueden comprender un grupo fosfato como R^7 que puede ser un resto profármaco

25

30

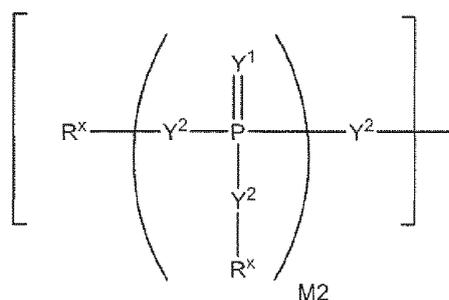


35

en donde cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o N-NR₂; W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^{3-}$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:

40

45



50

en donde:

55

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

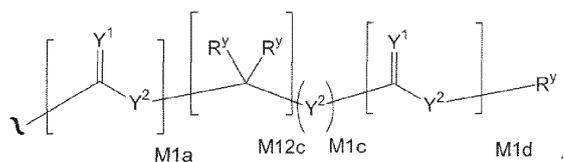
60

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $\bar{N}(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, o $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, un grupo protector o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R_x es independientemente R_y , un grupo protector o la fórmula:

65

5



10 en donde:

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1;

M12c es 0, 1,2,3,4,5,6, 7, 8,9, 10, 11 o 12;

15

cada R es H, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₃) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno sustituido (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), (C₂-C₈) sustituido alquino, arilo C₆-C₂₀, arilo sustituido C₆-C₂₀, heterociclo C₂-C₂₀, heterociclo sustituido C₂-C₂₀, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹) R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en el que W⁵ está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y.

20

[0105] Los carbociclos W³ y los heterociclos W⁵ pueden estar sustituidos independientemente con 0 a 3 grupos R^y. W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W⁵ puede tener de 3 a 10 átomos en el anillo, por ejemplo, de 3 a 7 átomos en el anillo. Los anillos W⁵ están saturados cuando contienen 3 átomos del anillo, saturados o monoinsaturados cuando contienen 4 átomos del anillo, saturados o mono o disaturados cuando contienen 5 átomos del anillo, y saturados, mono o no naturales, o aromáticos cuando contiene 6 átomos en el anillo.

25

30

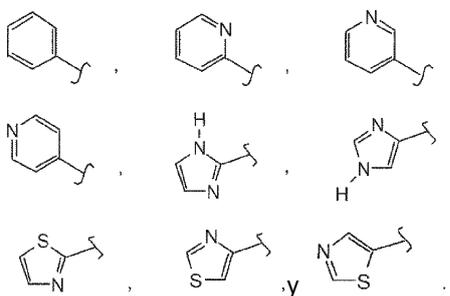
[0106] Un heterociclo W⁵ puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S). Los monociclos heterocíclicos W⁵ pueden tener de 3 a 6 átomos en el anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S); o 5 o 6 átomos en el anillo (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos heterocíclicos W⁵ tienen de 7 a 10 átomos en el anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S) dispuestas como biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o sistema [6,6]; o 9 a 10 átomos en el anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W⁵ se puede unir a Y² a través de un carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

35

40

[0107] Los heterociclos W⁵ incluyen, por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazoilo, imidazoilo, tiazoloilo, isoxazoilo, pirazoilo, isotiazoloilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W⁵ también incluye, pero no se limita a, ejemplos tales como:

45



50

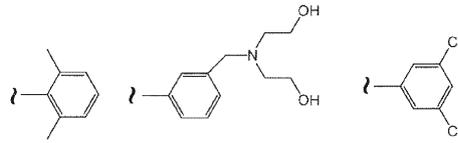
55

[0108] Los carbociclos y heterociclos W⁵ pueden estar sustituidos independientemente con 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W⁵ sustituidos incluyen:

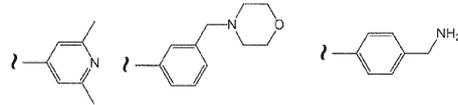
60

65

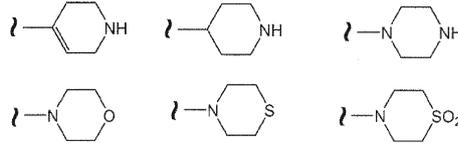
5



10



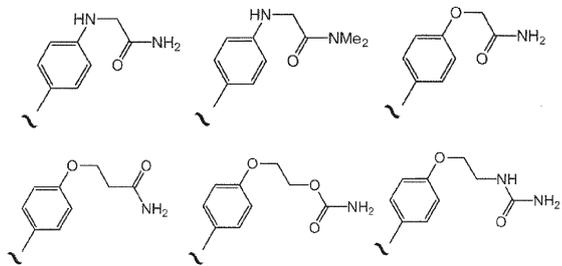
15



20

[0109] Los ejemplos de carbociclos de fenilo sustituidos incluyen:

25

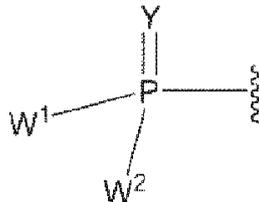


30

35

[0110] realizaciones de

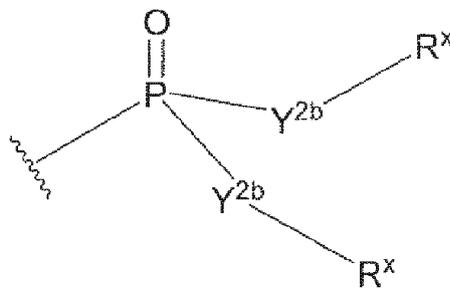
40



45

de compuestos de Fórmula I-III incluyen subestructuras tales como:

50



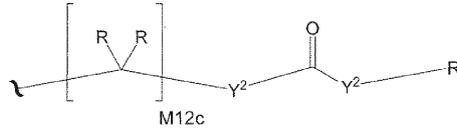
55

60

en donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

65

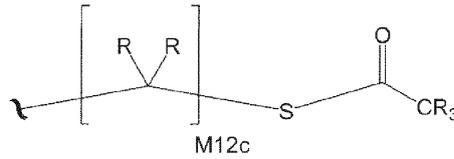
5



10

en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto de esta realización, un Y^{2b}-R^x es NH (R) y el otro Y^{2b}-R^x es O-R^x en donde R^x es:

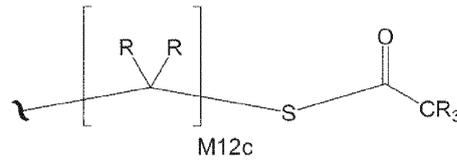
15



20

en donde M12c es 2. En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

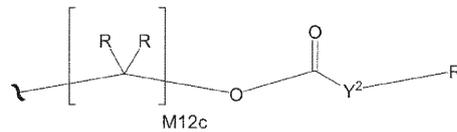
25



30

en donde M12c es 2. En otro aspecto de esta realización, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

35



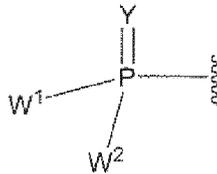
40

en donde M12c es 1 e Y² es un enlace, O o CR₂.

45

[0111] Otras realizaciones de

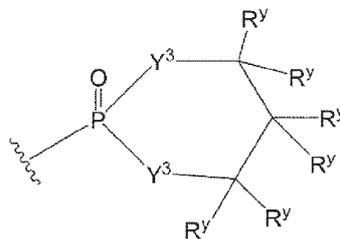
50



55

de compuestos de Fórmulas I-III incluyen subestructuras tales como:

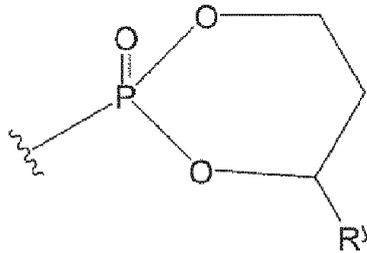
60



65

en donde cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta realización, cada Y^3 es O. En otro aspecto de esta realización, la subestructura es:

5



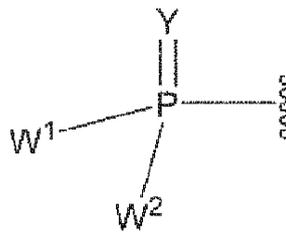
10

15

en donde R^y es W^5 como se define en el presente documento

[0112] Otra realización de

20

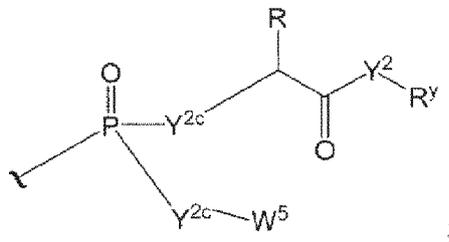


25

30

de Fórmula I-III incluye las subestructuras:

35



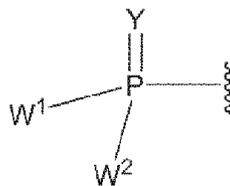
40

45

en donde cada Y^{2c} es, independientemente, O, N(R^y) o S.

[0113] Otra realización de

50



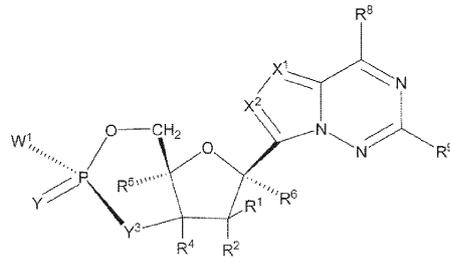
55

60

de compuestos de Fórmula I-III incluyen las subestructuras en donde una de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es- Y^3 - y la otra de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha realización está representada por un compuesto de Fórmula Ib seleccionado de:

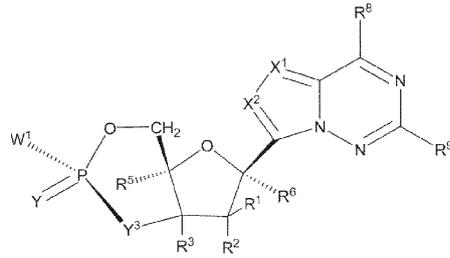
65

5



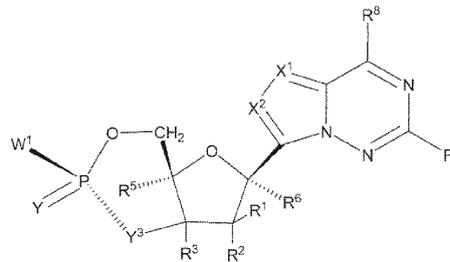
10

15



20

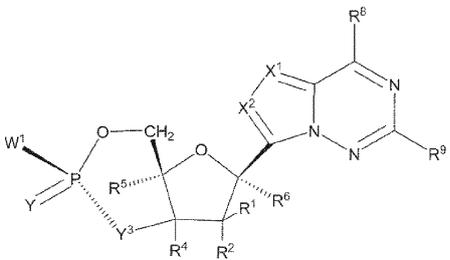
25



30

35

40

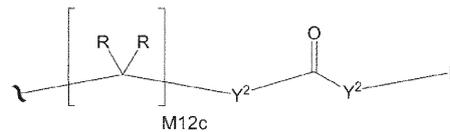


45

Formula Ib

50 En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:

55

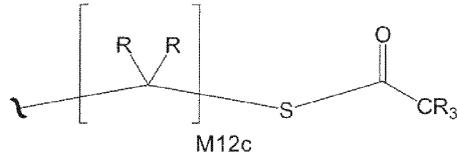


60

en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:

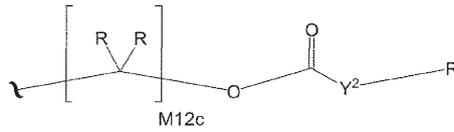
65

5



10 en donde M12c es 2. En otro aspecto de la realización de Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} es O y R^x es:

15

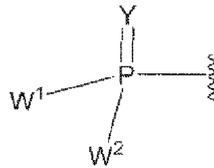


20

en donde M12c es 1 e Y^2 es un enlace, O o CR_2 .

[0114] Otra realización de

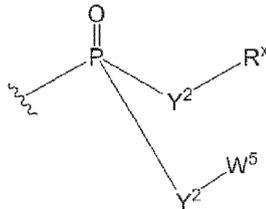
25



30

de compuestos de Fórmula I-III incluye una subestructura:

35

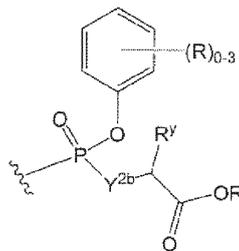


40

45

en donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de esta realización, la subestructura es:

50



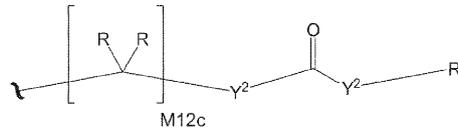
55

60

en donde Y^{2b} es O o N(R) y el carbociclo de fenilo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta realización de la subestructura, R^x es:

65

5

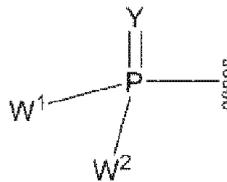


en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S.

10

[0115] Otra realización de

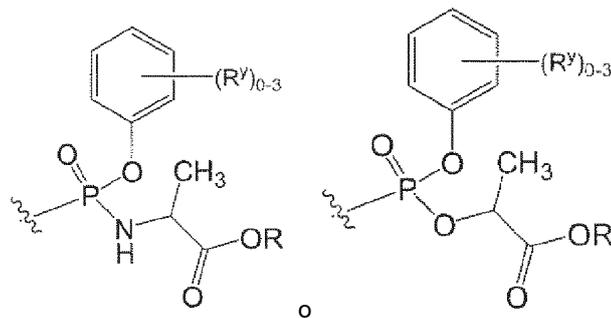
15



20

de Fórmula I-III incluye subestructura:

25



30

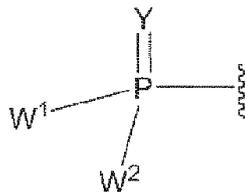
35

El carbono quiral de los restos de aminoácido y lactato puede ser la configuración R o S o la mezcla racémica.

40

[0116] Otra realización de

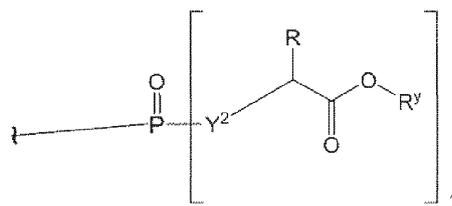
45



50

de Fórmula I-III es una subestructura

55



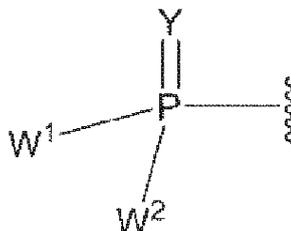
60

65

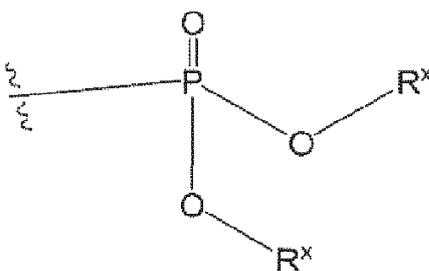
en donde cada Y² es, independientemente, -O- o -NH-. En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₃),

alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido; y R es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R^y es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) sustituido; R es CH₃; y cada Y² es -NH-. En un aspecto de esta realización, W¹ y W² son, de forma independiente, aminoácidos naturales o unidos a nitrógeno o ésteres de aminoácidos naturales. En otro aspecto de esta realización, W¹ y W² son, independientemente, ácidos 2-hidroxicarboxílicos de origen natural o ésteres de ácido 2-hidroxicarboxílico de origen natural en los que el ácido o el éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxi.

[0117] Otra realización de

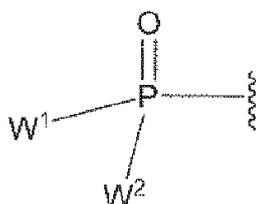


de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III es una subestructura:



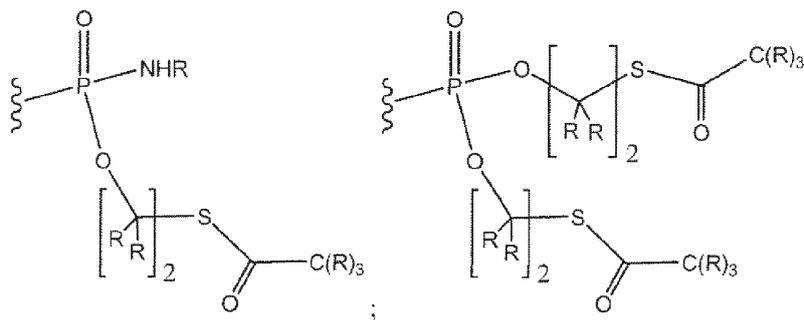
En un aspecto de esta realización, cada R^x es, independientemente, alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto de esta realización, cada R^x es, independientemente, arilo C₆-C₂₀ o arilo sustituido C₆-C₂₀.

[0118] En una realización preferida,



se selecciona de

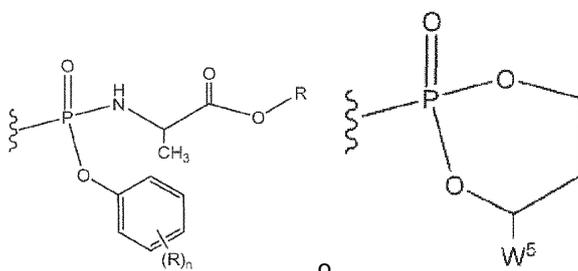
5



10

15

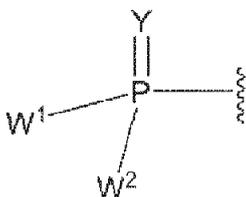
20



25

30 [0119] Otra realización de

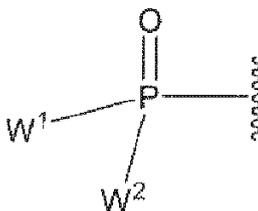
35



40

de Fórmulas I-III es una subestructura

45



50

55

en donde W^1 y W^2 se seleccionan independientemente de una de las fórmulas en las Tablas 20.1-20.37 y la Tabla 30.1 a continuación. Las variables utilizadas en las Tablas 20.1-20.37 (por ejemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) pertenecen solo a las Tablas 20.1-20.37, a menos que se indique lo contrario.

60

[0120] Las variables utilizadas en las Tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

65

- cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_8);
- cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} en donde cada R^{24} está independientemente sustituido con 0 a 3 R^{23} ;
- cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , siempre que cuando R^{23} esté unido a un heteroátomo, entonces R^{23} sea R^{23c} o R^{23d} ;
- cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$;

cada R^{23b} es independientemente Y^{21} .
 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{21}$ o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados juntos con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^{21-}$; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8) pueden reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^{21-}$;
 cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_3), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8);
 cada R^{25} es independientemente R^{24} , en donde cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;
 cada R^{25a} es independientemente alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8), o alquinilenilo (C_2-C_8) cualquiera de los cuales dicho alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8), o (C_2-C_8) alquinilenilo está sustituido con 0-3 grupos R^{23} ;
 cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} .
 cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ o $-SO_2W^{25}$;
 cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo en el que W^{25} está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^{22} ; y
 cada Y^{21} es independientemente O o S.

Tabla 20.1

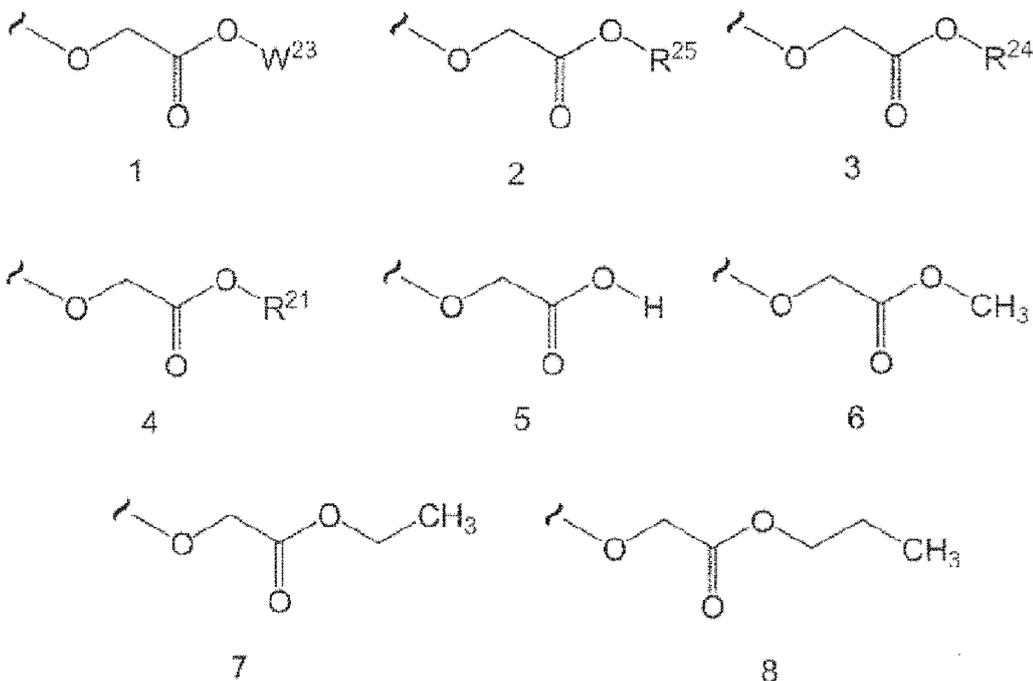


Tabla 20.2

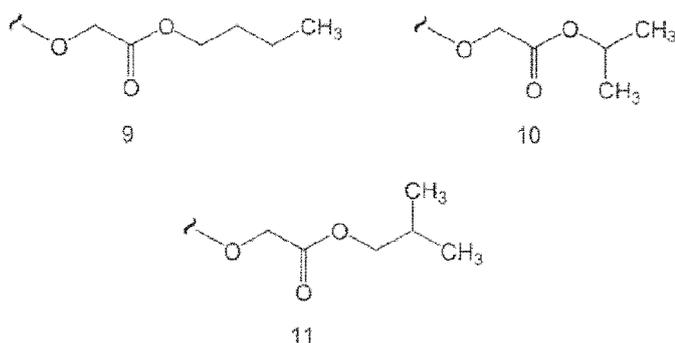


Tabla 20.3

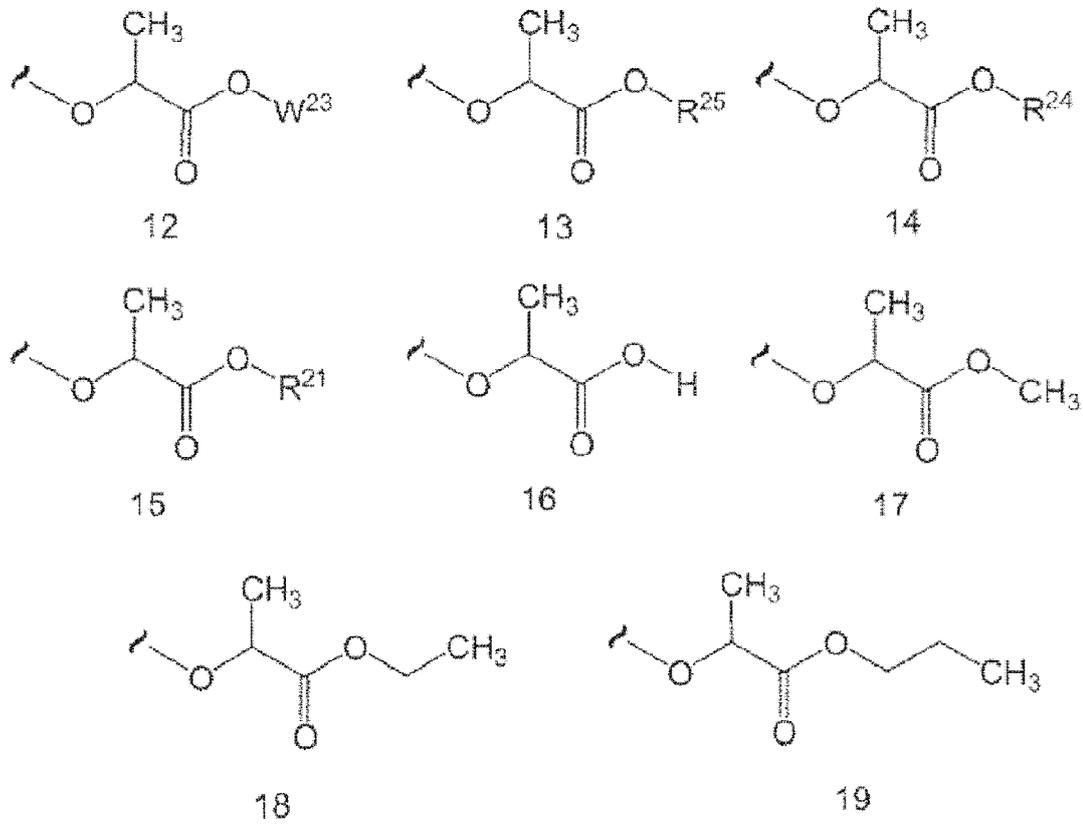


Tabla 20.4

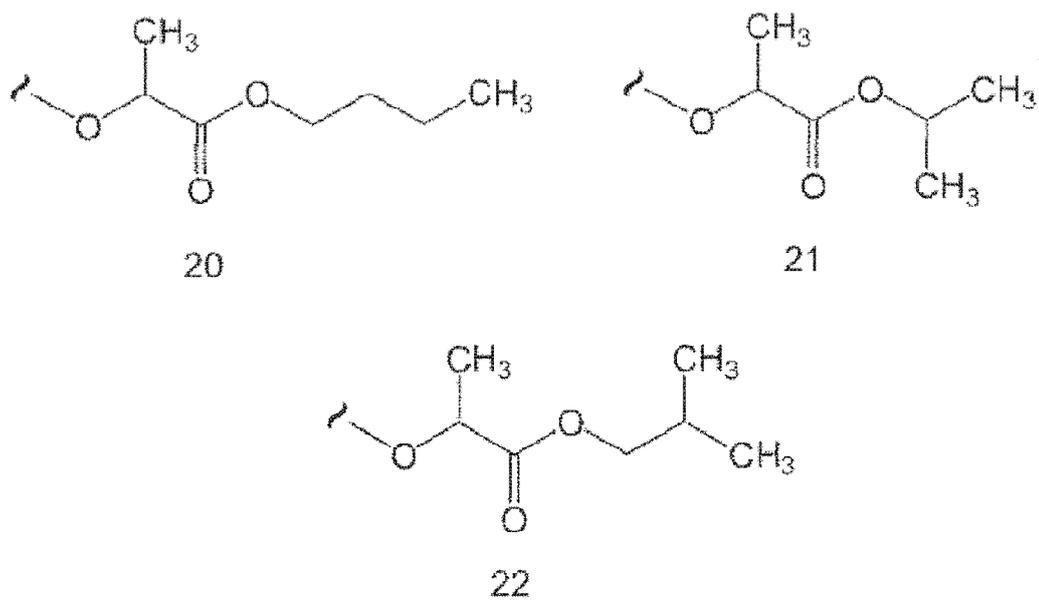


Tabla 20.5

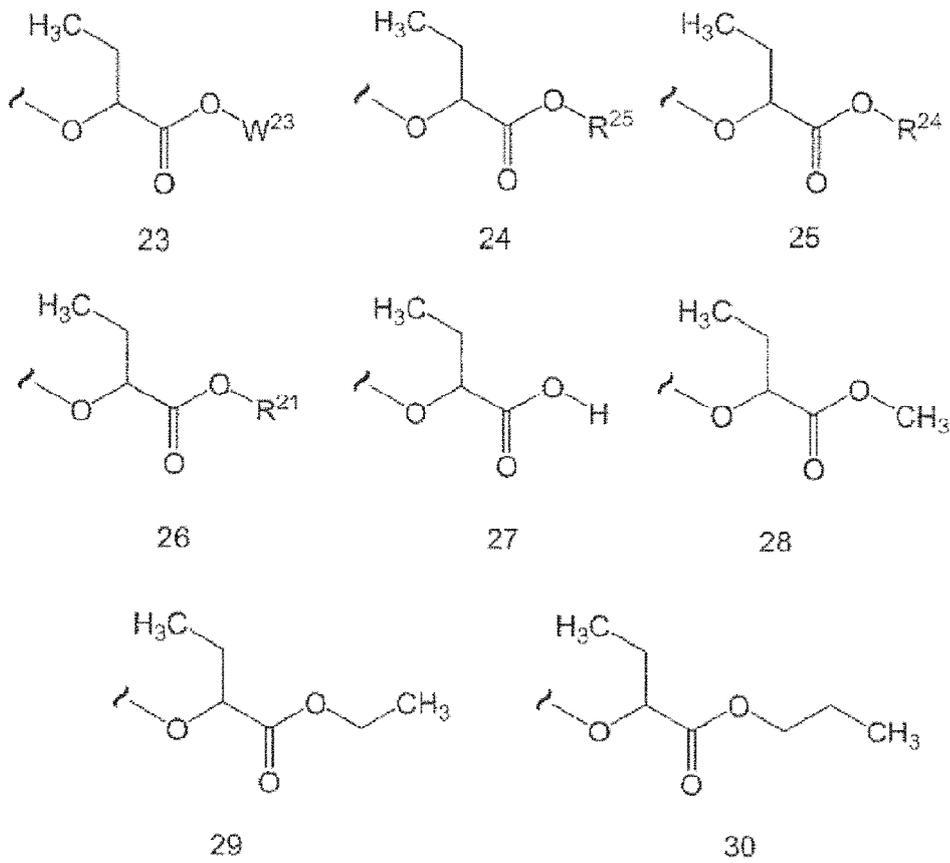


Tabla 20.6

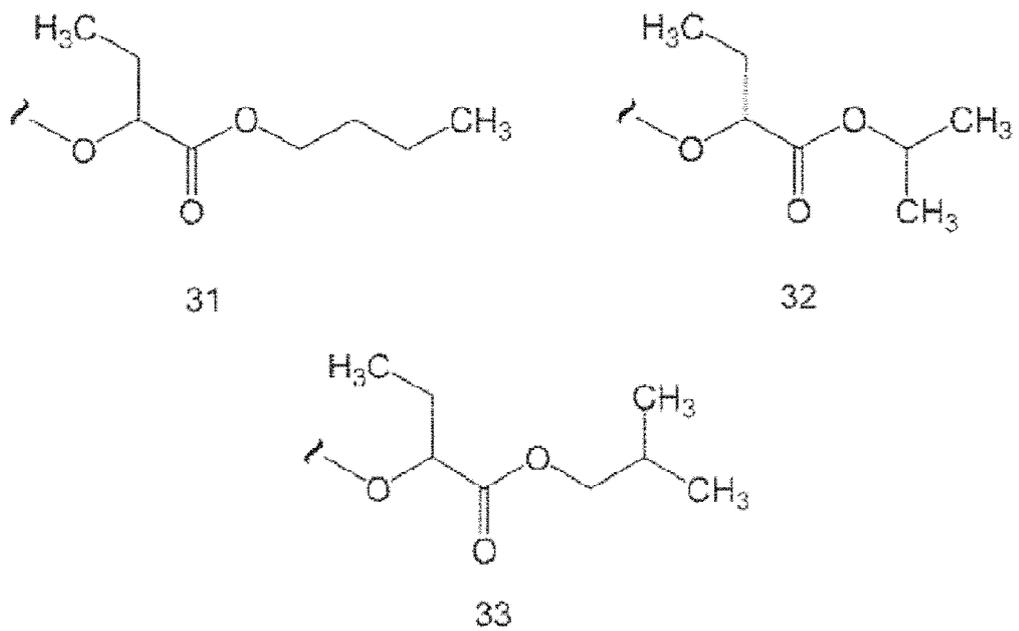


Tabla 20.7

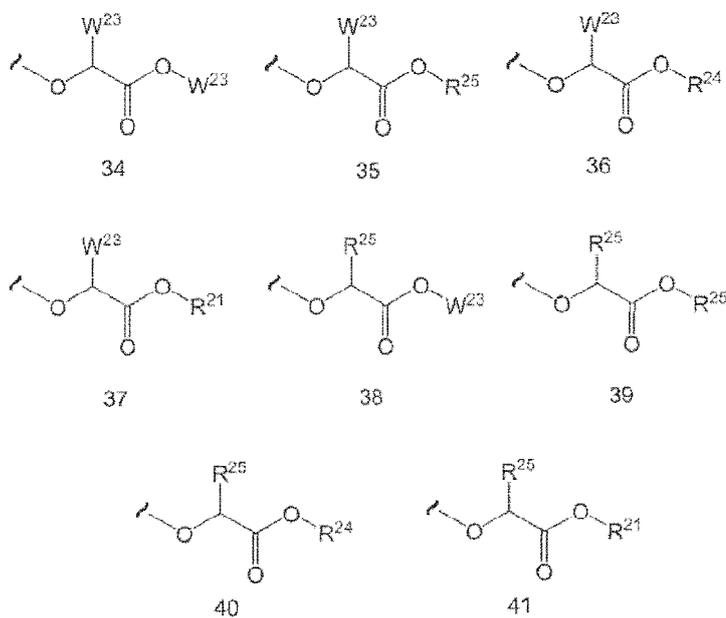


Tabla 20.8

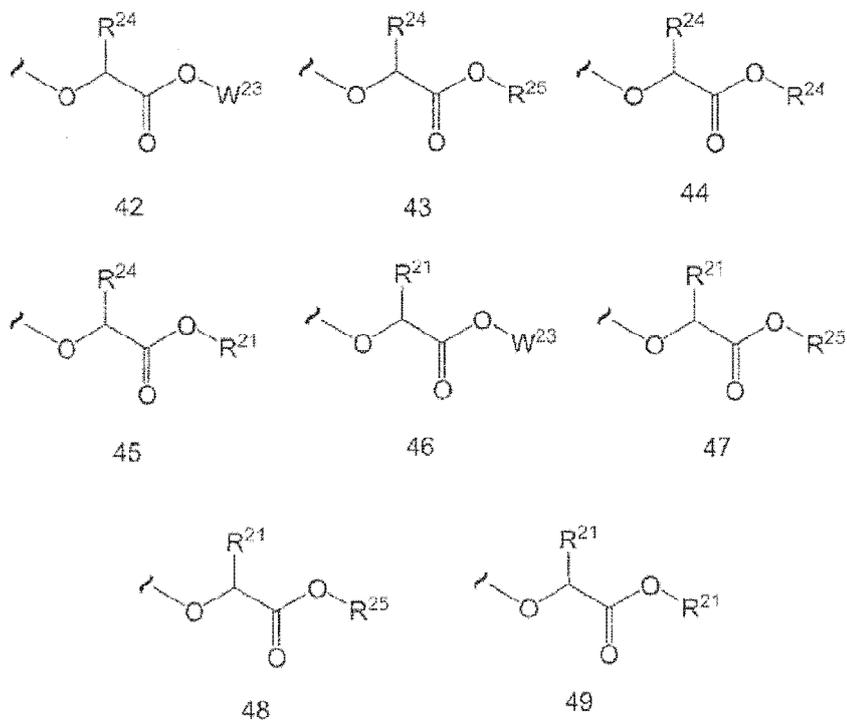


Tabla 20.9

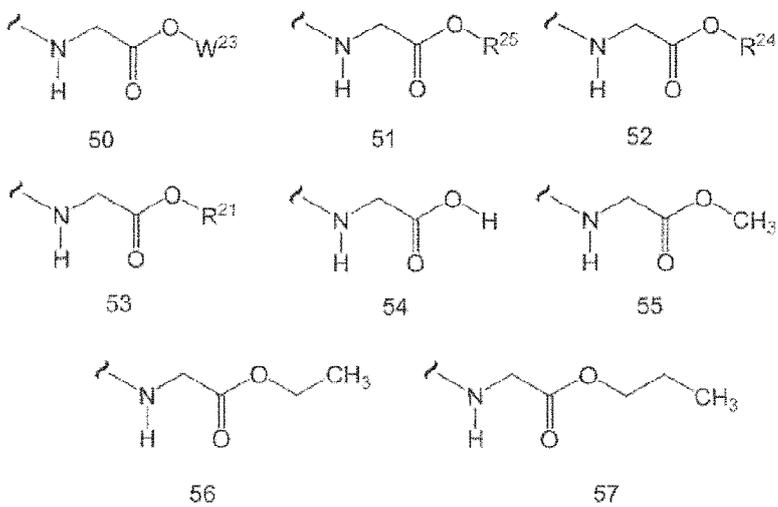


Tabla 20.10

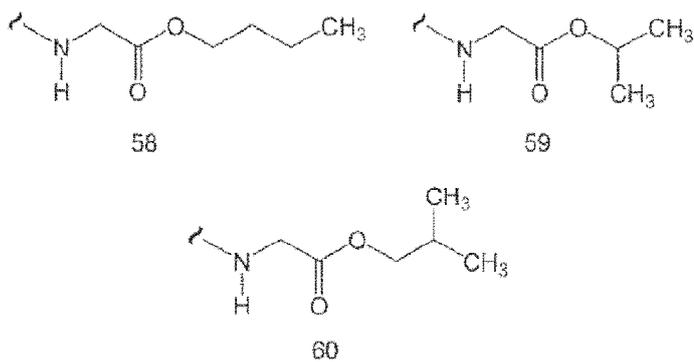


Tabla 20.11

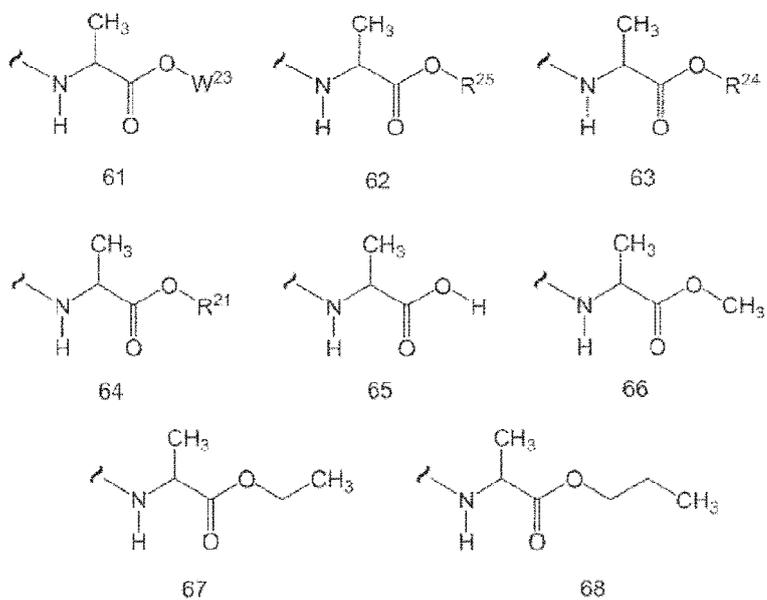


Tabla 20.12

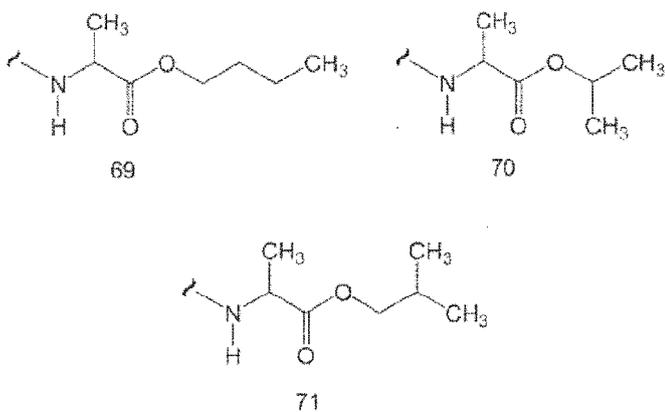


Tabla 20.13

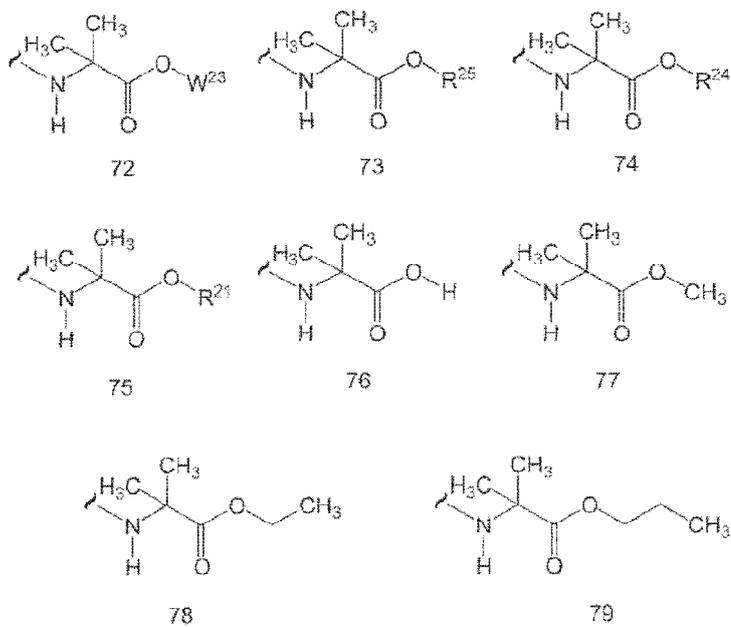


Tabla 20.14

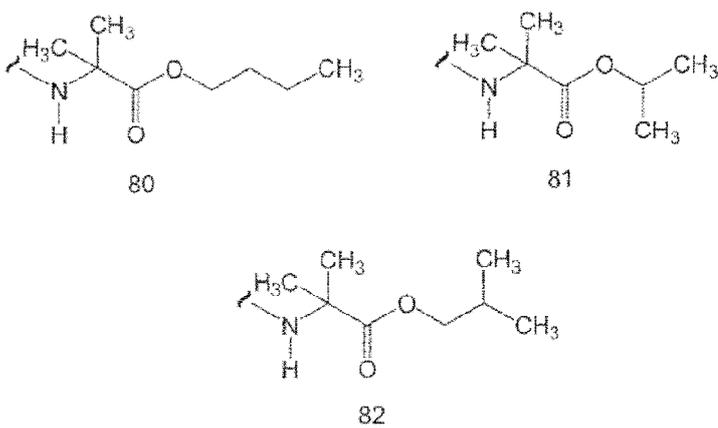


Tabla 20.15

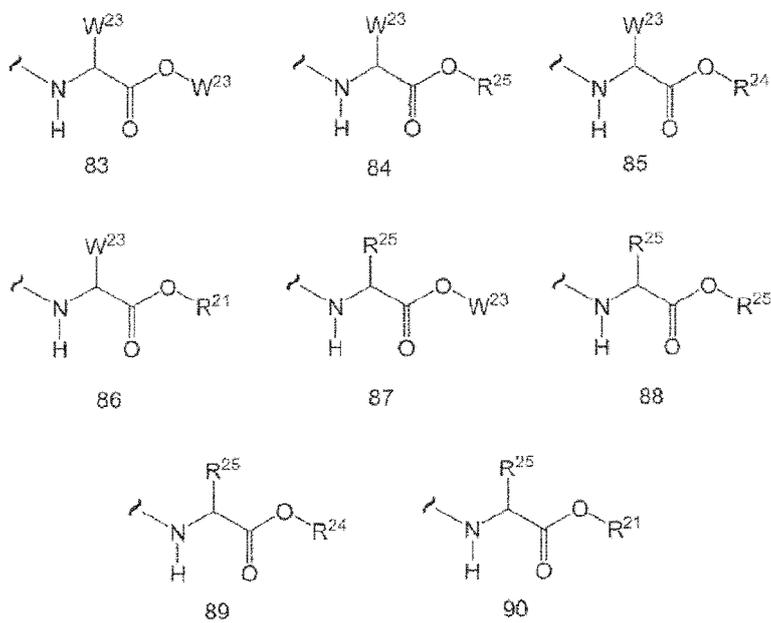


Tabla 20.16

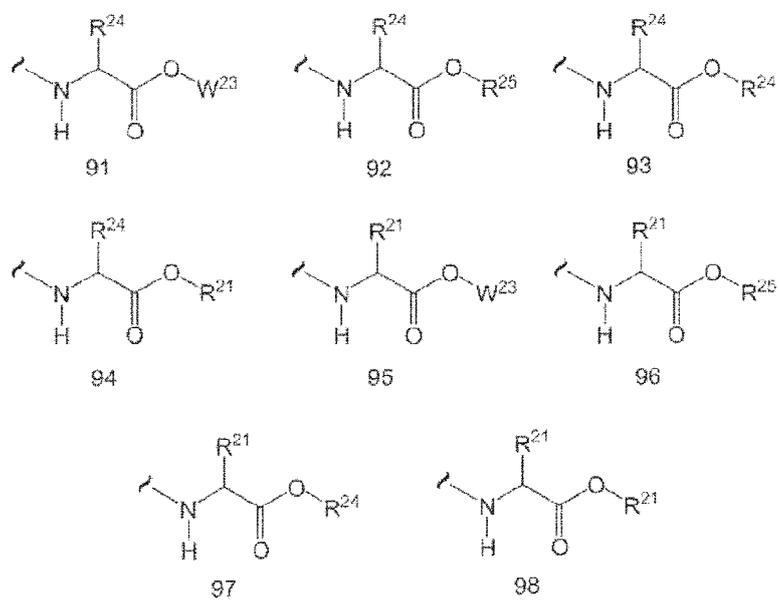


Tabla 20.17

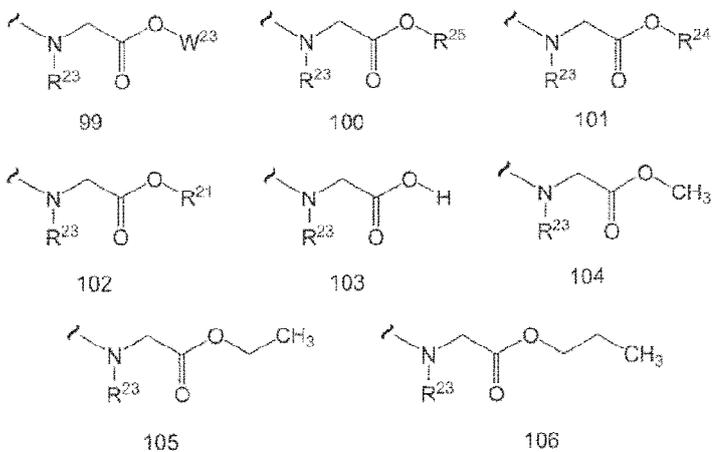


Tabla 20.18

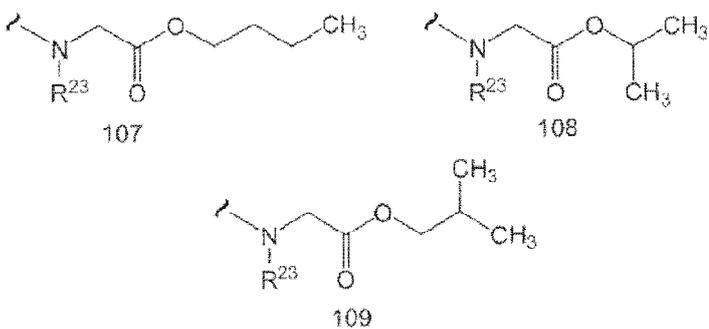


Tabla 20.19

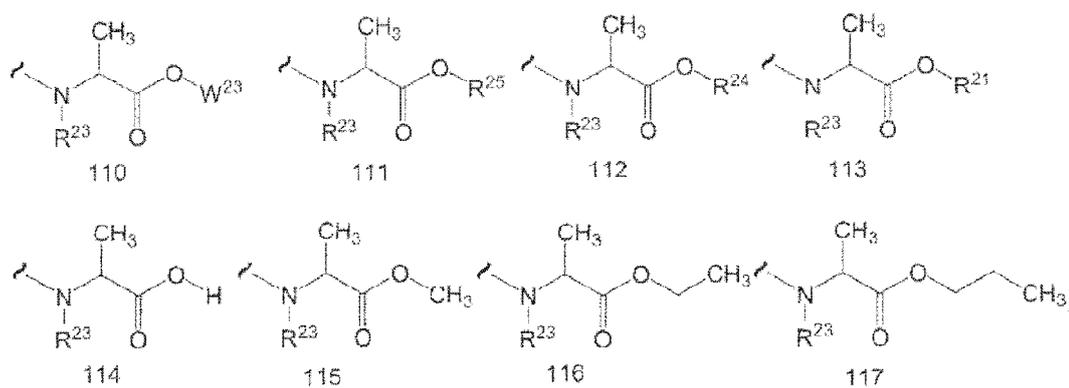


Tabla 20.20

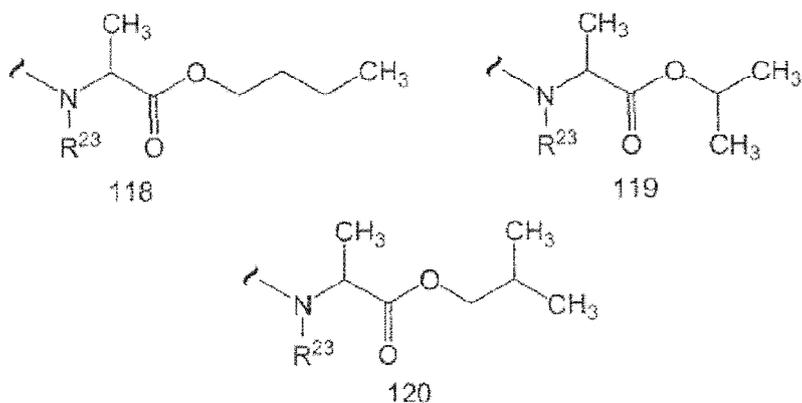


Tabla 20.21

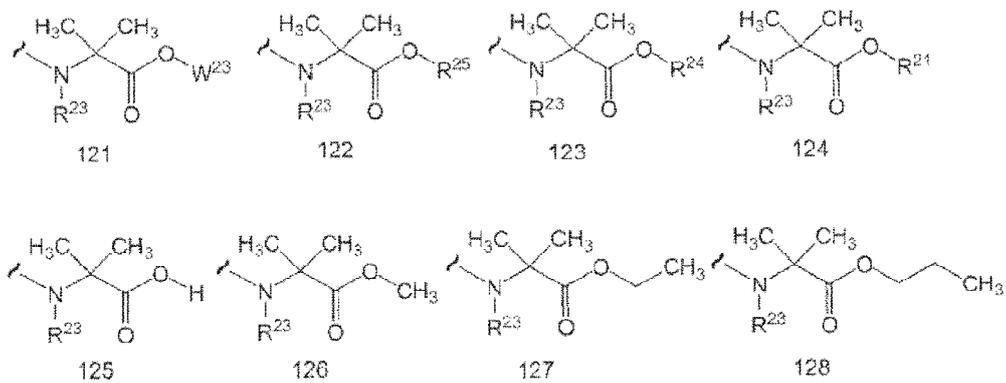


Tabla 20.22

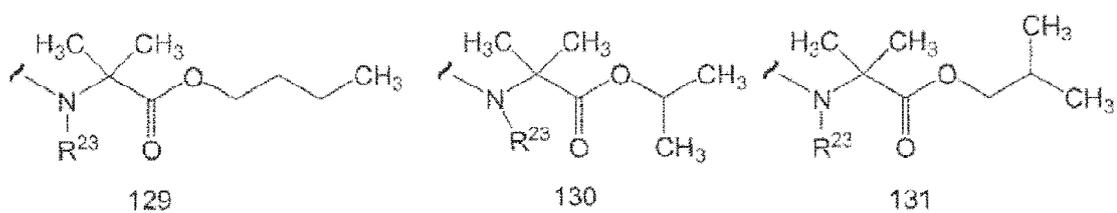


Tabla 20.23

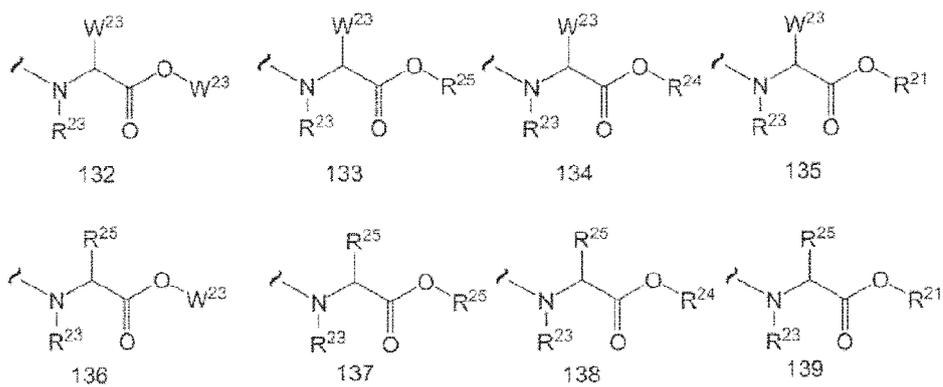


Tabla 20.24

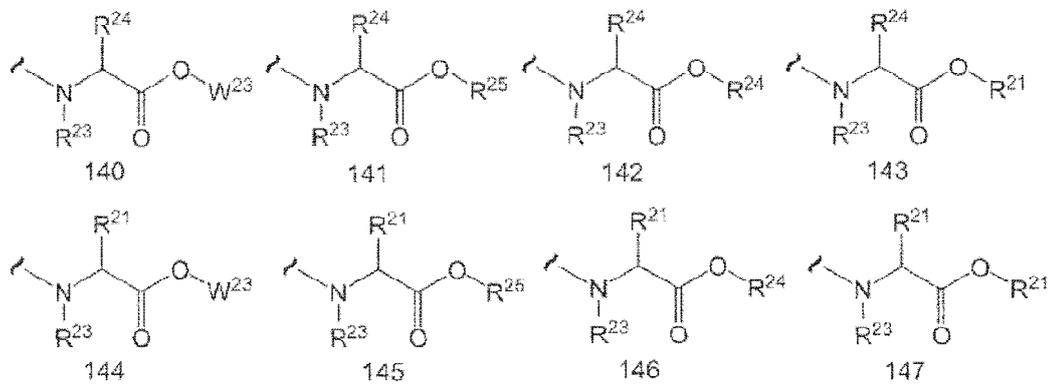


Tabla 20.25

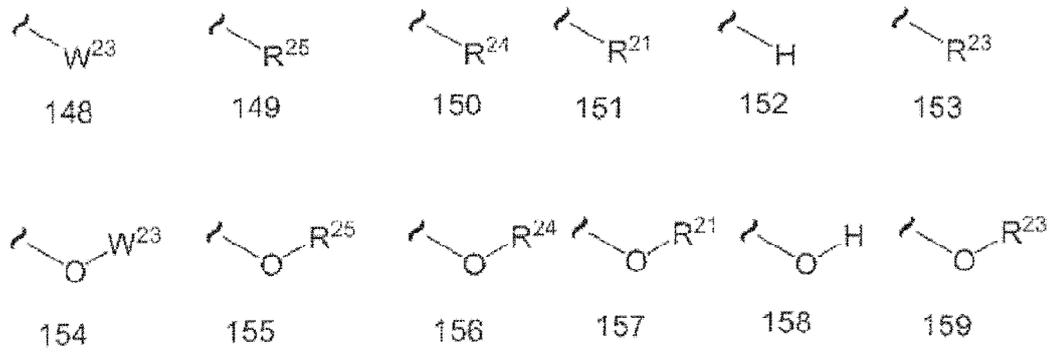


Tabla 20.26

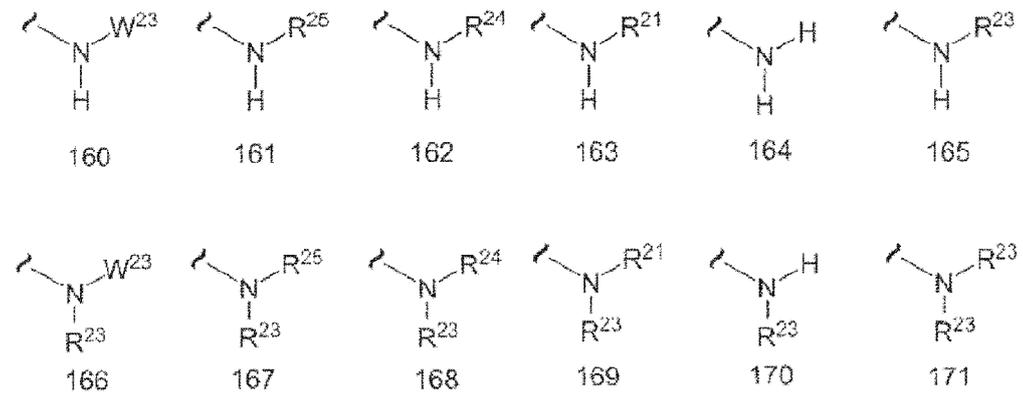
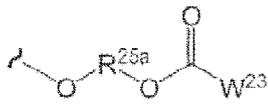
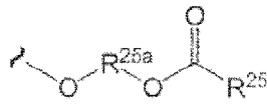


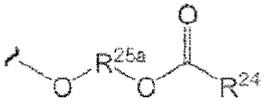
Tabla 20.27



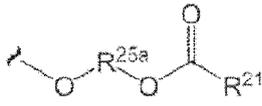
172



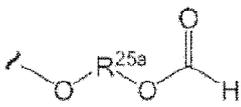
173



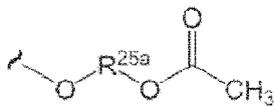
174



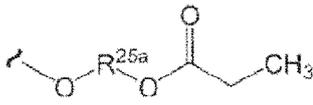
175



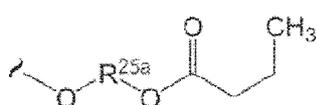
176



177

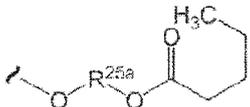


178

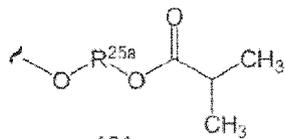


179

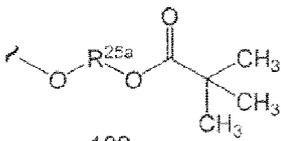
Tabla 20.28



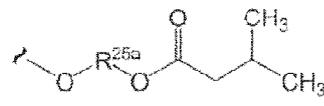
180



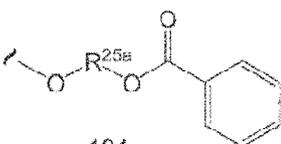
181



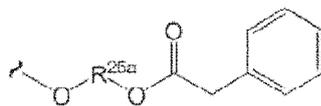
182



183

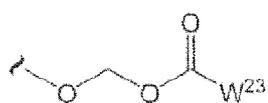


184

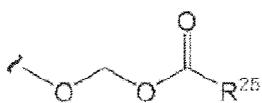


185

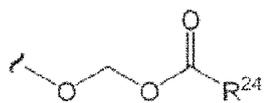
Tabla 20.29



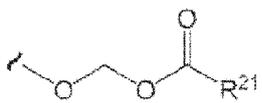
186



187



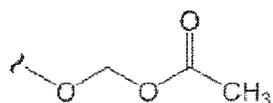
188



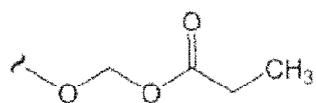
189



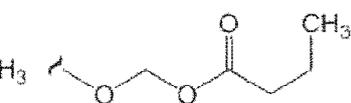
190



191

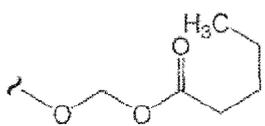


192

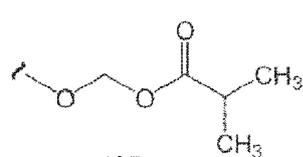


193

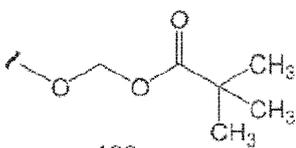
Tabla 20.30



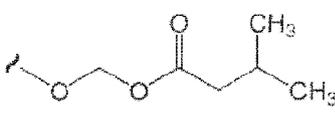
194



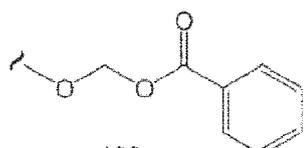
195



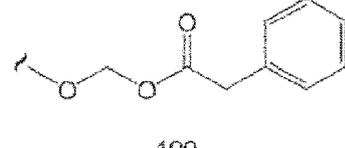
196



197



198



199

Tabla 20.31

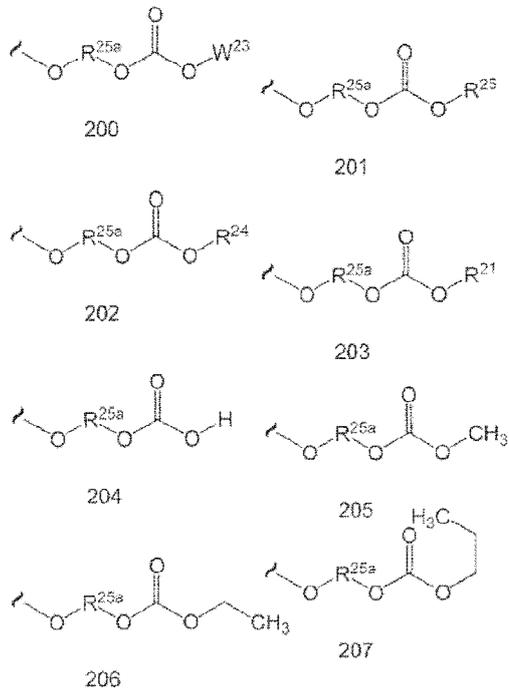


Tabla 20.32

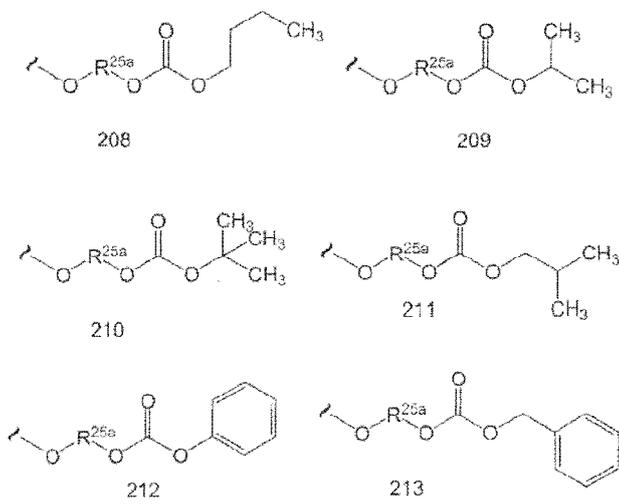


Tabla 20.33

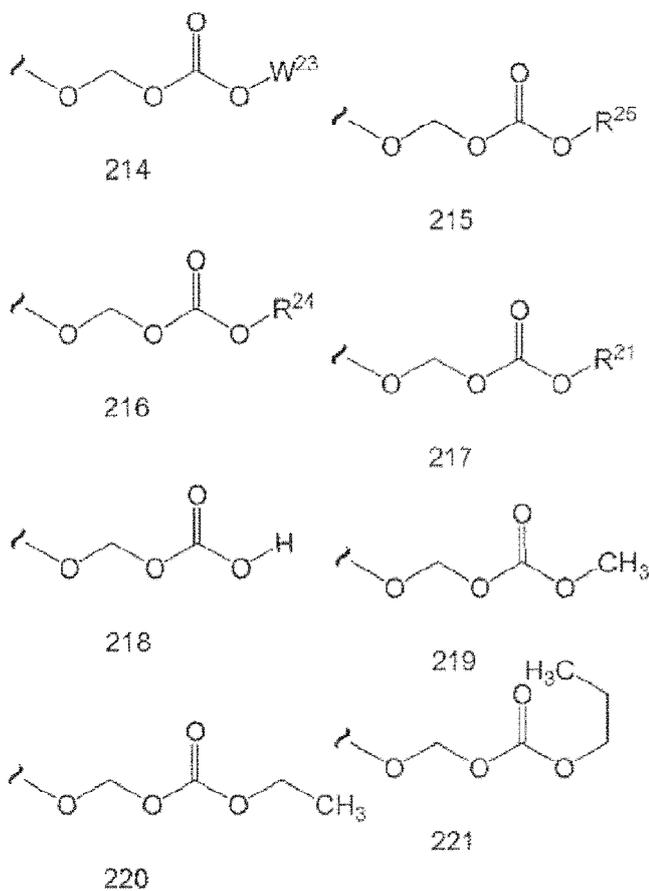


Tabla 20.34

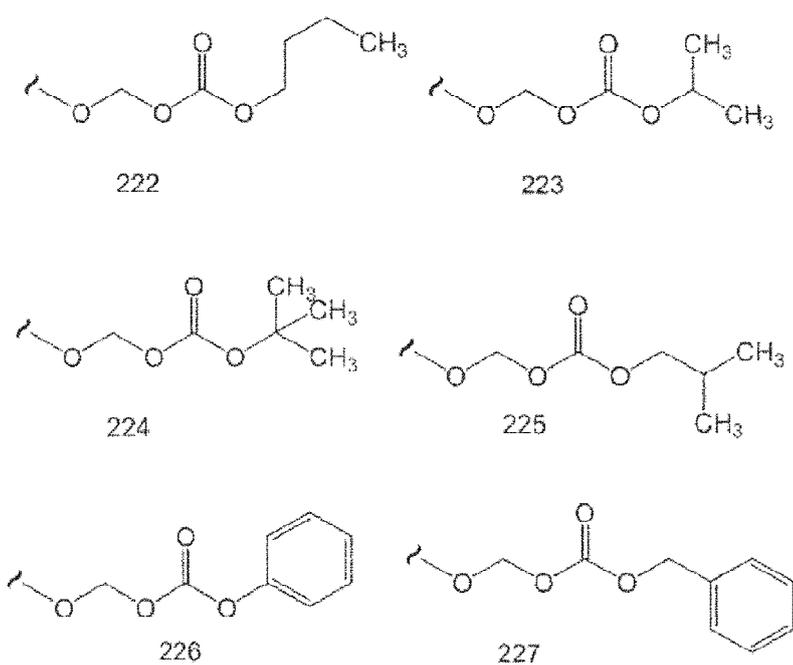


Tabla 20.35

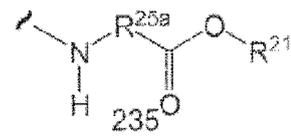
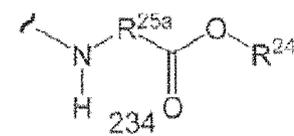
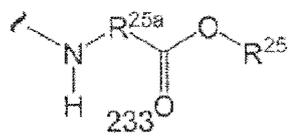
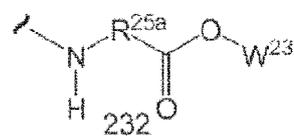
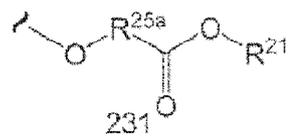
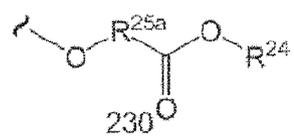
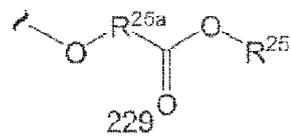
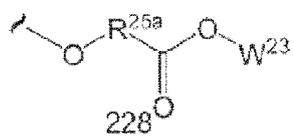


Tabla 20.36

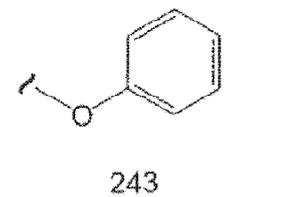
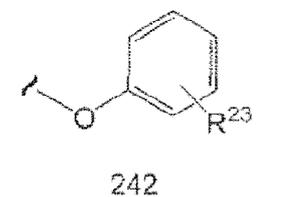
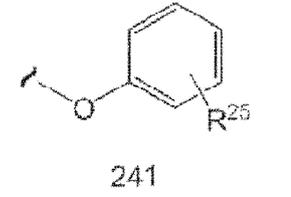
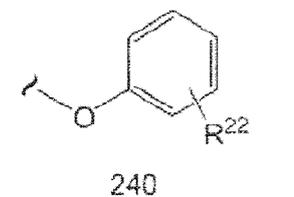
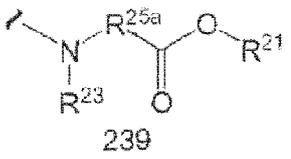
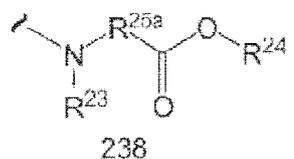
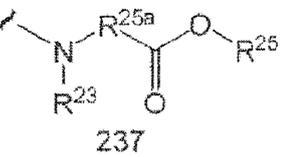
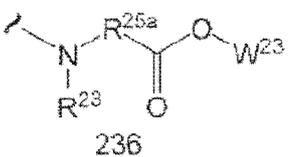
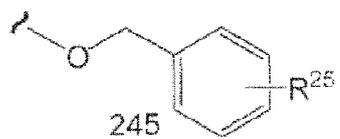
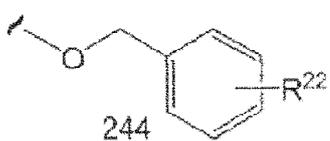


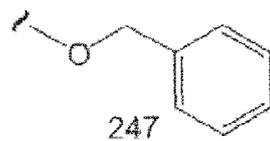
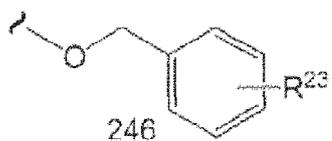
Tabla 20.37

5



10

15



20

25

30

35

40

45

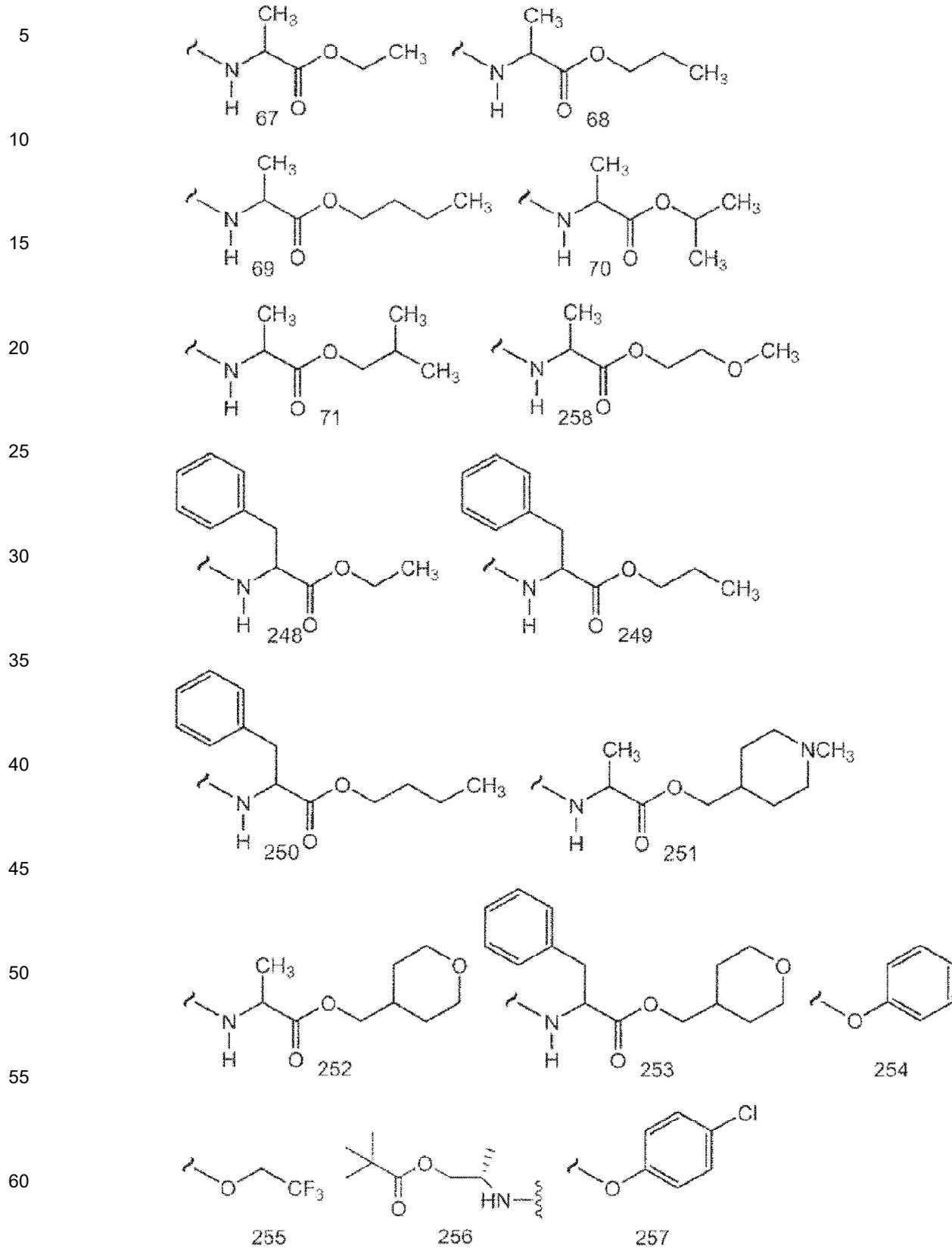
50

55

60

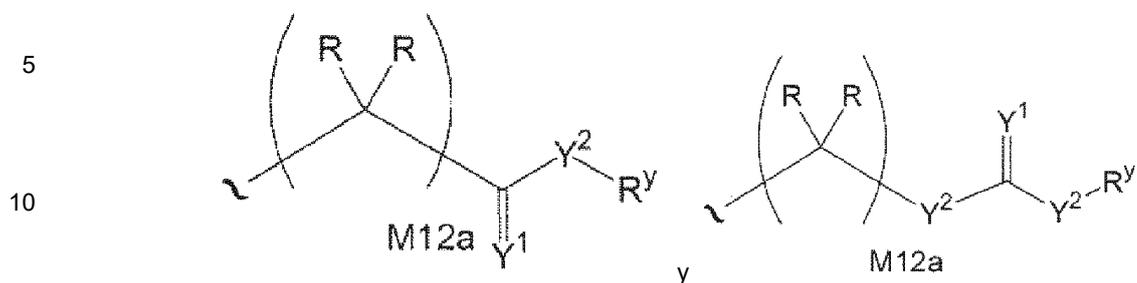
65

Tabla 30.1



[0121] Las realizaciones de R^x incluyen ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas y grupos

urea:



35

40

45

50

55

60

65

[0122] Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos aquí también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino o un alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4^+ (en donde R se define aquí). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicólico, ácido glicólico hidroxí-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxí incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

[0123] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

[0124] Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

[0125] Los compuestos de la invención, ejemplificados por la Fórmula I-III, pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen, por lo tanto, mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos los enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales que se desprenden de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus pares enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros, mediante técnicas bien conocidas como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguidas por la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

[0126] El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la pareja de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles en su pareja de la imagen especular.

[0127] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

[0128] "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, como la electroforesis y la cromatografía.

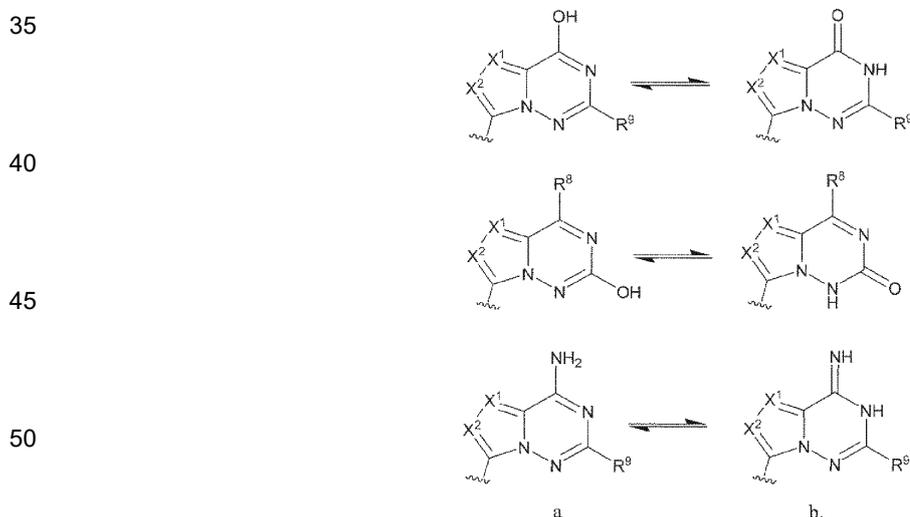
[0129] "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0130] Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en este documento generalmente siguen a SP Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con S, (-) o l, lo que significa que el compuesto es levorrotatorio. mientras que un compuesto prefijado con R, (+), o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares la una de la otra. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

[0131] Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo es seleccionado independientemente. Las líneas onduladas, indican el sitio de las uniones de enlaces covalentes a las subestructuras, grupos, mitades o átomos adyacentes.

[0132] Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de enoamina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están dentro del alcance de la invención.

[0133] Un experto en la técnica reconocerá que la 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] triazol [4,3-f] [1,2,4] triazinanucleósidos de pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes, como se muestra a continuación:



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en todas las realizaciones descritas en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Métodos de inhibición de la polimerasa del VHC

[0134] Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad de la polimerasa de HCV que comprende la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener HCV con una composición de la invención.

[0135] Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa del VHC, como intermedios para tales inhibidores o pueden tener otras utilidades como se describen a continuación. Los inhibidores se unirán a ubicaciones en la superficie o en una cavidad de polimerasa del VHC que tiene una geometría exclusiva de la polimerasa del VHC. Las composiciones que se unen a la polimerasa del VHC pueden unirse con diversos

grados de reversibilidad. Los compuestos que se unen sustancialmente de manera irreversible son candidatos ideales para su uso en este método de la invención. Una vez etiquetadas, las composiciones de unión sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de la polimerasa de HCV. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar la polimerasa del VHC en una muestra sospechosa de contener polimerasa del VHC que comprende las etapas de: tratar una muestra sospechosa de contener polimerasa del VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una etiqueta; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente invención se marcan de manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrido o amino.

[0136] En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener polimerasa de HCV incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos, como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que produce la polimerasa del VHC, frecuentemente un organismo patógeno, como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como los humanos, y materiales hechos por el hombre, como los cultivos celulares.

[0137] La etapa de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se describe anteriormente.

[0138] Si se desea, la actividad de la polimerasa de HCV después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método que incluya métodos directos e indirectos para detectar la actividad de la polimerasa de HCV. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad de la polimerasa del VHC. Típicamente, uno de los métodos de selección descritos anteriormente se aplica, sin embargo, cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo, también es aplicable.

[0139] Los organismos que contienen polimerasa de HCV incluyen el virus de HCV. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VHC en animales o en el hombre.

[0140] Sin embargo, en la selección de compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, se debe tener en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. Por lo tanto, un ensayo basado en células debe ser la herramienta de selección primaria.

Pantallas para Inhibidores de la polimerasa del VHC.

[0141] Las composiciones de la invención se seleccionan para determinar la actividad inhibitoria frente a la polimerasa del VHC mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. En el contexto de la invención, típicamente las composiciones se seleccionan primero para determinar la inhibición de la polimerasa del VHC in vitro y las composiciones que muestran actividad inhibitoria se seleccionan luego para determinar la actividad in vivo. Las composiciones que tienen K_i (constantes inhibitorias) in vitro de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M se prefieren para uso in vivo.

[0142] Las pantallas in vitro útiles se han descrito en detalle y no se elaborarán aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos in vitro adecuados.

Formulaciones farmacéuticas

[0143] Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a ser administradas por una administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los que se describen en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 10.

[0144] Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención

comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) para el receptor de la misma.

5 [0145] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

15 [0146] Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene 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.

20 [0147] Una tableta se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los 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. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse 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 de los mismos.

30 [0148] Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p, como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente de 0,5 a 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse 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.

35 [0149] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

40 [0150] 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 agente emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y 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, los emulsionantes con o sin estabilizadores forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

45 [0151] Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

55 [0152] La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación 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. Éster alquílico mono o dibásico 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 cadena ramificada. Se pueden usar ésteres conocidos como Crodamol CAP, los tres últimos son ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

65 [0153] Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y

opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a 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 que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar un sabor agradable. preparación. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0154] Las formulaciones 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 el aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[0155] Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes como una fosfátida 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 sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0156] Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como la cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0157] 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 dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0158] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, como la parafina líquida, o una mezcla de estos. 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 condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como el monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

[0159] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión 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 disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos

tales como el ácido oleico se pueden usar igualmente en la preparación de inyectables.

[0160] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% del total de composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 mg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

[0161] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, y particularmente de aproximadamente 1,5% p/p.

[0162] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0163] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0164] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micras, tal como 0,5, 1, 30, 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación. A través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VHC como se describe a continuación.

[0165] Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo, los vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

[0166] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0167] Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial diaria, según se cita aquí anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[0168] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0169] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

[0170] Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por lo demás, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada. Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como 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 dosificación de frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

[0171] La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, el método de administración y la formulación farmacéutica. y será determinado por el clínico utilizando estudios de aumento de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente ,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente ,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 oscilará entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

Rutas de administración

[0173] Uno o más compuestos de la invención (en este documento denominados ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

[0174] Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III se seleccionan típicamente en función de la condición a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, el VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (como los descritos en el presente documento).

[0175] Las composiciones de la invención también se usan en combinación con uno o más ingredientes activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos., antagonistas de la endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de HCV NS5B polimerasa, inhibidores no nucleósidos de HCV NS5B polimerasa, HCV NS5A inhibidores, TLR-7 inhibidores de ciclofilina, HCV IRES inhibidores farmacocinéticos u otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

[0176] Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR- 22, OPC-18, Alfaferón, Alfanativo, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-N₃ (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferón omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón glicosilado alfa-2b (AVI-005), PEG-Infergen, Interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada), y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),
- 3) Inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC₄35350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS- 790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN -191 (R-7227),
- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibinin y MitoQ,
- 6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
- 7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY- 708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,
- 8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,
- 10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 11) Inhibidores IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
- 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,
- 13) otros medicamentos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actiON(CPG-10101), GS-9525, KRN-

7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788 y VX-497 (merimepodib)

14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGC_oA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragozico);

15) antagonistas del receptor de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentan y ambrisentan.

[0177] En otra realización más, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0178] Según la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto o la composición de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto o la composición de la presente invención puede ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas de la Sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de la endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa del NS5B del VHC, inhibidores del NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la IRC del VHC, inhibidores farmacocinéticos y u otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

[0179] Más específicamente, las composiciones de uno o más compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR- 22, OPC-18, Alfaferón, Alfanativo, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-N3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferón omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón glicosilado alfa-2b (AV1-005), PEG-Infergen, Interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y beferon,

2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),

3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS- 790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN -191 (R-7227).

4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,

5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibinin y MitoQ,

6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,

7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY- 708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,

8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,

9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,

10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,

11) inhibidores IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,

13) otros medicamentos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788 y VX-497 (merimepodib)

14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGC_oA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragozico);

15) antagonistas del receptor de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril,

ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;
 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y
 18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentan y ambrisentan.

5 **[0180]** En otra realización más, la presente solicitud proporciona una combinación de agente farmacéutico que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables; y
 10 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de la HCV, y otros medicamentos para el tratamiento de VHC, y combinaciones de los mismos.

20 **[0181]** Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III y agentes terapéuticos activos adicionales pueden seleccionarse para tratar pacientes infectados con VHC y otras afecciones tales como infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I-III pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleótidos del VIH de la reversa transcriptasa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la hepatoprotectora y otros medicamentos para tratar el VHC.

30 **[0182]** Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) Inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-2747 DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, p. ej., zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, p.ej. tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafilliquinílico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX- 355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) una interfaz, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, consenso IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón oral alfa, feiron, reaferón, alfa intermax, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferon, 12) Análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina) 13) Inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-68 9 y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) Inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCII-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX 410C, EMZ-702, AVI 4065, baviximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actiION(CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de la RNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros anti- Agentes para el VIH, p. ej., VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligenos, HRG214, citolina, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 VIH, BAY 50-4798, MDX010

(iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

[0183] También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos 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 de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0184] La administración conjunta de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos en general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0185] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de administración de uno o más agentes terapéuticos activos. 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 otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos, seguido de 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), mediante 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 primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

[0186] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) formulados conjuntamente y administrados o administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) entregados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran de forma secuencial, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

[0187] En otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo, por lo que se inhibe la polimerasa del VHC.

[0188] En todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con IICV con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por lo que se inhibe la polimerasa de HCV.

[0189] En otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprende: poner en contacto una célula infectada con el VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, mevalonato descarboxilasa antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, endotelinas, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de HCV NS5B polimerasa, inhibidores no nucleósidos de HCV NS5B polimerasa, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

[0190] En todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable, y/o éster de los mismos.

[0191] En otra realización más, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional,

por lo que se inhibe la polimerasa de HCV.

[0192] En todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de HC5 NS5B polimerasa, inhibidores no nucleósidos de HCV NS5B polimerasa, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

[0193] En todavía otra realización, la presente solicitud proporciona 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 VHC en un paciente.

Metabolitos de los compuestos de la invención.

[0194] También están dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en el presente documento, en la medida en que tales productos son nuevos y no obvios con respecto a la técnica anterior. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos novedosos 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. Dichos productos se identifican típicamente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como una rata, un ratón, un cobayo, mono, o para el hombre, lo que permite el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general, entre 30 segundos y 30 horas) y el aislamiento de 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 epítopos 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 realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren 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 del VHC.

[0195] Se conocen las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen aquí como estables en el tracto gastrointestinal, donde menos de aproximadamente 50 por ciento en moles 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 de la invención 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.

Ejemplos

[0196] Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos se entenderían para 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
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	benzil
BnBr	benzilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida

(continúa)

Abreviatura	Significado
BzCl	benzoil cloruro
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	dimetoxitritil cloruro
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritil
DMF	dimetilformamida
EtOAc	etil acetato
ESI	ionización electrospray
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masa de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	mono metoxitritil cloruro
m/z or m/e	relación de masa a carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS or ms	espectro de masa
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	t-butildimetilsilil cloruro
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC or tlc	cromatografía de capa de estaño
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoil
Turbo Grignard	1:1 mezcla de isopropilmagnesio cloruro y cloruro de litio
δ	partes por millón aguas abajo de tetrametilsilano

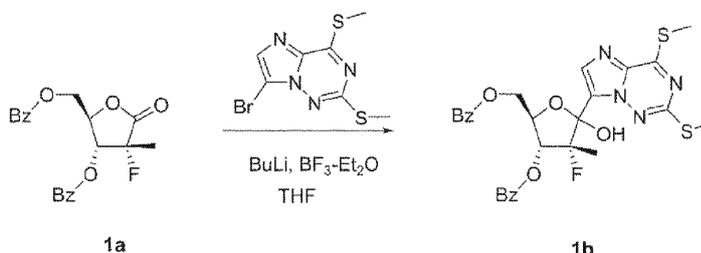
Preparación de compuestos

[0197]

5 Compuesto 1

10

15



20

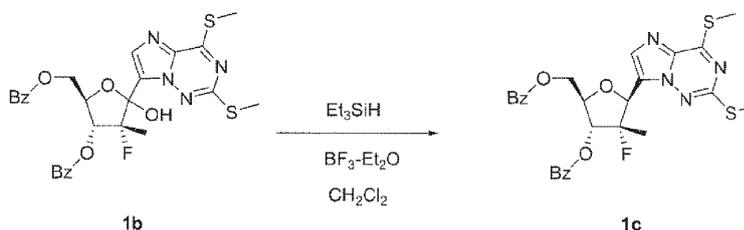
25

30

[0198] A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con el documento WO₂008116064, 500 mg, 1,72 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 1,61 ml, 2,41 mmol) a -78°C. La suspensión se convirtió en una solución de color marrón rojizo después de 5 minutos, y luego se añadió gota a gota una mezcla de 1a (preparada de acuerdo con el documento WO 200631725, 675 mg, 1.81 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (2.40 ml, 1.89 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 2 horas a -78°C, se añadió NH₄Cl saturado para apagar la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando 1b en forma de una rica espuma amarilla (650 mg, 67%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃): δ 8,13 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,40 (brs, 1H), 6,01 (dd, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 2,68 (s, ³H), 2,45 (s, ³H), 1,62 (d, ³H), ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃): δ - 167,5, MS = 585,1 (M + H⁺).

35

40



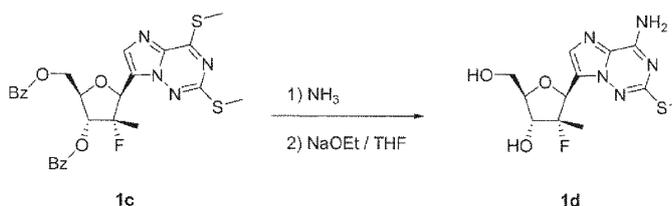
45

50

[0199] A una solución de 1b (820 mg, 1.40 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió eterato de trifluoruro de boro (2 ml) y trietilsilano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron eterato de trifluoruro de boro adicional (1 ml) y trietilsilano (1 ml), y se agitó durante 7 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando 1c (605 mg, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,78 (m, 2H), 4,80 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -149,9, MS = 569,1 (M + H⁺),

55

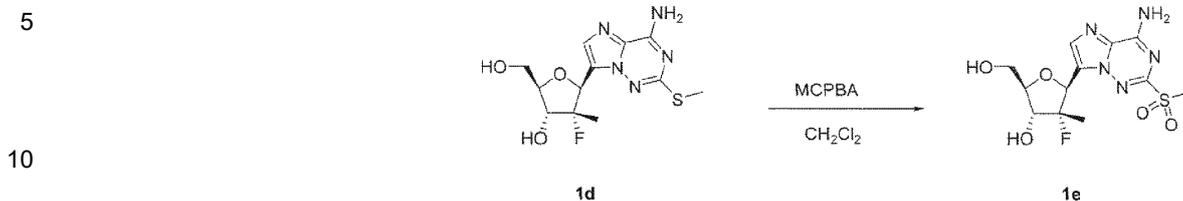
60



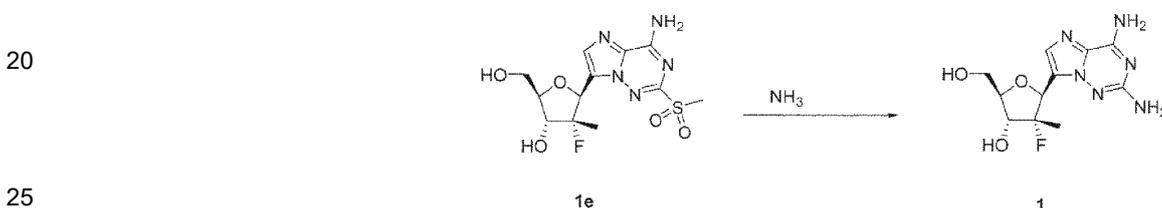
65

[0200] El compuesto 1c (635 mg, 1.12 mmol) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoniaco líquido (~ 30 ml) y el reactor de la bomba se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el amoniaco se evaporó y el residuo sólido se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió etóxido de sodio (25% en peso, 0,63 ml) y se agitó a 60°C durante 40 min. La mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró. El recurso se purificó por RP HPLC, proporcionando el producto 1d (175 mg,

48%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (brs, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,45 (brs, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,09 (d, ^3H), ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6): δ -153,5, MS = 330,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

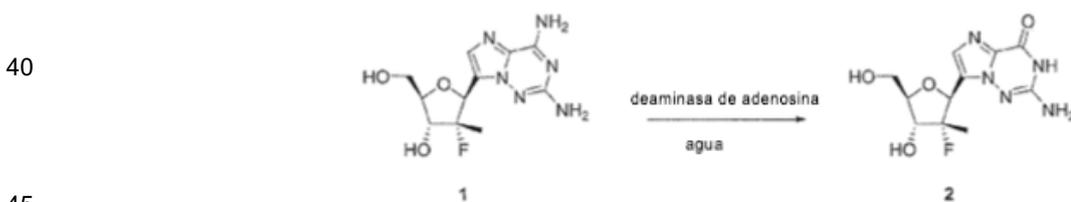


15 **[0201]** A una solución de **1d** (175 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (11 ml) se agregó MCPBA (370 mg, ~ 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, proporcionando **1e** bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación. MS = 362,0 ($\text{M} - \text{H}^+$).



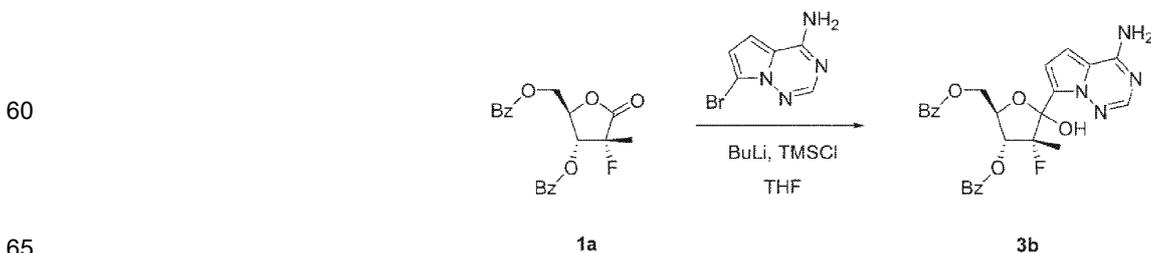
30 **[0202]** El compuesto **1e** (obtenido de la reacción anterior) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~ 30 ml) y el reactor de la bomba se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 115°C durante 3 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se evaporó el amoníaco. El residuo sólido se purificó por RP HPLC, proporcionando el compuesto **1** (105 mg, 66% en dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,31 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 25,2$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 9,6, 23,2$, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 4,8, 12,8$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H), ^{19}F RMN (376 MHz, D_2O): δ -153,5, MS = 299,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

35 **Compuesto 2**



50 **[0203]** A una solución del compuesto **1** (82 mg, 0,28 mmol) en agua (340 ml) se le añadió adenosina desaminasa (A5168 bazo bovino tipo IX de Sigma-Aldrich, 0,125 unidades por ml de agua) y se agitó a 37°C durante 4 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC RP, proporcionando el Compuesto **2** (56 mg, 68%). ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,35 (s, 1H), 5,46 (d, $J = 25,2$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 9,6, 22,6$, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 4,8, 12,8$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 23,2$ Hz, 3H), ^{19}F RMN (376 MHz, D_2O): δ -153,4, MS = 300,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

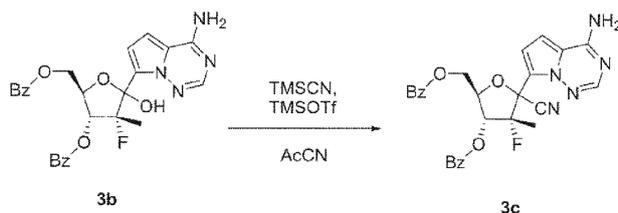
55 **Compuesto 3**



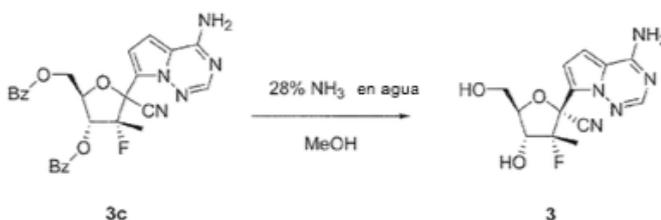
[0204] A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparada de acuerdo con el documento WO₂007056170, 2,13 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se añadió TMSCl (2,66 ml, 21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo argón. Después de enfriarse a -78°C, se añadió gota a gota una solución de BuLi (1,6 M, 21 ml, 33 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se añadió una solución de 1a (preparada de acuerdo con el documento WO 200631725, 4,46 g, 12 mmol) en THF (10 ml). Después de agitarse durante 2 horas a -78°C, se añadió cloruro de amonio saturado para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), proporcionando 3b en forma de un sólido amarillo (1,6 g, 32%). MS = 507,1 (M + H⁺).

Procedimiento alternativo para el Compuesto 3b utilizando 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil] en lugar de clorotrimetilsilano

[0205] A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (500 mg, 2,35 mmol) en THF (6,5 ml) se le añadió BuLi (1,6 M) en hexanos, 1,6 ml) a -78°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (538 mg, 2,4 mmol) en THF (1,2 ml). Después de 45 minutos, se añadió BuLi (1,6 ml). Después de 30 minutos adicionales, se añadió BuLi (1,5 ml). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 1a (610 mg, 1,64 mmol) en THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h bajo argón. Se añadió gota a gota ácido acético (0,7 ml) para apagar la reacción, seguido de la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), proporcionando 3b (320 mg, 40%). El 1a inicial también se recuperó (350 mg) de la cromatografía.



[0206] A una solución de compuesto 3b (50 mg, 0,1 mmol) y TMSCN (67 μ L, 0,5 mmol) en acetonitrilo (2,0 mL) a 0°C se le añadió TMSOTf (91 μ L, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 65°C durante 3 d. La reacción se detuvo con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente y se diluyó con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/agua), para dar el compuesto deseado 3c (28 mg, 54%). MS = 516,1 (M + H⁺).

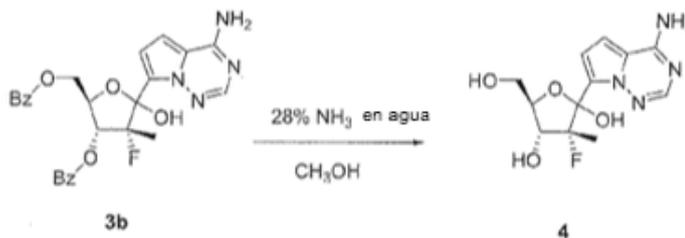


[0207] A una solución de 3c (56 mg, 0,11 mmol) en metanol (1,2 ml) se le añadió hidróxido de amonio (28% en agua, 0,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC (agua/acetonitrilo), proporcionando el compuesto 3 (20 mg, 60%). RMN 1H (500 MHz, D₂O): δ 7,88 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 1,15 (d, 3H), MS = 308,1 (M + H⁺).

Compuesto 4

5

10



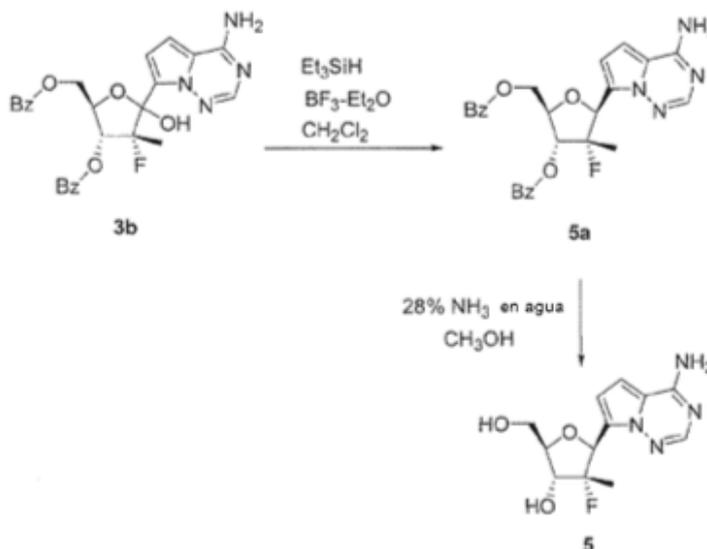
15

[0208] A una solución del compuesto 3b (60 mg, 0,12 mmol) en metanol (0,5 ml) se le añadió hidróxido de amonio (28% en agua, 0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC (agua/acetonitrilo), proporcionando el compuesto 4 (25 mg, 70%). MS = 299,1 (M + H⁺).

Compuesto 5

20

25



30

35

40

45

[0209] El compuesto 3b se convirtió en el compuesto 5a mediante un procedimiento similar a la conversión de 1b a 1c. El compuesto 5a se convirtió luego en el compuesto 5 mediante un procedimiento similar a la conversión de 3c a 3. ¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,68 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,74 (dd, 1H), 0,98 (d, J = 22,8 Hz, 3H), ¹⁹F RMN (282 MHz, D₂O): δ - 154,2, MS = 283,2 (M + H⁺).

Procedimiento general para la preparación de un nucleósido trifosfato:

50

55

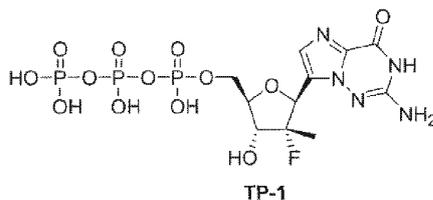
60

[0210] Un matraz en forma de pera (5-15 ml) se carga con un nucleósido (-20 mg). Se añade fosfato de trimetilo (0,5-1,0 ml). La solución se enfría con un baño de agua con hielo. Se agrega POCl₃ (40-45 mg) y se agita a 0°C hasta que se completa la reacción (1 a 4 h; el progreso de la reacción se controla mediante HPLC de intercambio iónico; las muestras analíticas se preparan tomando ~ 3 uL de la mezcla de reacción y diluyéndola con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (30-50 uL). Luego se agrega una solución de pirofosfato-Bu₃N (250 mg) y Bu₃N (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1,5 ml). La mezcla se agita a 0°C durante 0,3 a 2,5 h, y luego la reacción se detiene con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (~ 5 ml). La mezcla resultante se agita durante 0,5-1 h adicionales mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a sequedad, se vuelve a disolver en agua (4 ml) y se purifica por HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, se disolvió en agua (~ 5 ml), se concentró hasta sequedad, y de nuevo disuelto en agua (~ 5 ml). Se agrega NaHCO₃ (30-50 mg) y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en agua y se concentra a sequedad nuevamente. Este proceso se repite 2-5 veces. El residuo se somete luego a purificación por HPLC C-18, proporcionando el producto deseado en forma de sodio o sal. Alternativamente, la mezcla de reacción bruta se somete primero a HPLC C-18 y luego a purificación HPLC de intercambio iónico para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de trietilamonio.

65

Compuesto TP-1

5



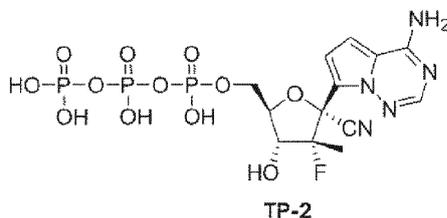
10

[0211] El **Compuesto TP-1** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 2** como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,44 (s, 1H), 5,45 (d, $J = 25,5$ Hz, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3), ^{31}P RMN (121,4 MHz, D_2O): δ -9,5 (d, $J = 22,1$ Hz), -11,0 (d, $J = 19,9$ Hz), -23,2 (t, $J = 23,0$ Hz), ^{19}F RMN (282 MHz, D_2O): δ -153,9.

15

Compuesto TP-2

20



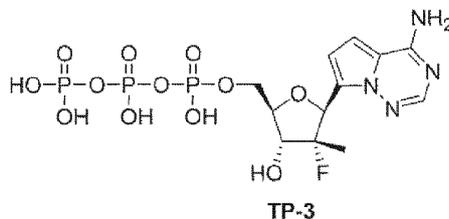
25

[0212] El **Compuesto TP-2** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 3** como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,1-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3), ^{31}P RMN (121,4 MHz, D_2O): δ -10,7 (d, $J = 19,5$ Hz), -11,3 (d, $J = 19,8$ Hz), -23,1 (t, $J = 19,8$ Hz).

30

Compuesto TP-3

35



40

45

[0213] El **Compuesto TP-3** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 5** como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,73 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,71 (d, $J = 24,6$ Hz, 1H), 4,0-4,4 (m, 4H), 3,05 (m, NCH_2CH_3), 1,14 (m, NCH_2CH_3), 1,00 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H, 2'-C- CH_3), ^{31}P RMN (121,4 MHz, D_2O): δ -8,1 (d, $J = 22,1$ Hz), -11,1 (d, $J = 19,9$ Hz), -22,7 (t, $J = 23,0$ Hz), ^{19}F RMN (282 MHz, D_2O): δ -155,6. MS = 520,9 (M - H^+).

50

Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleósido (Método A):

55

[0214]

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

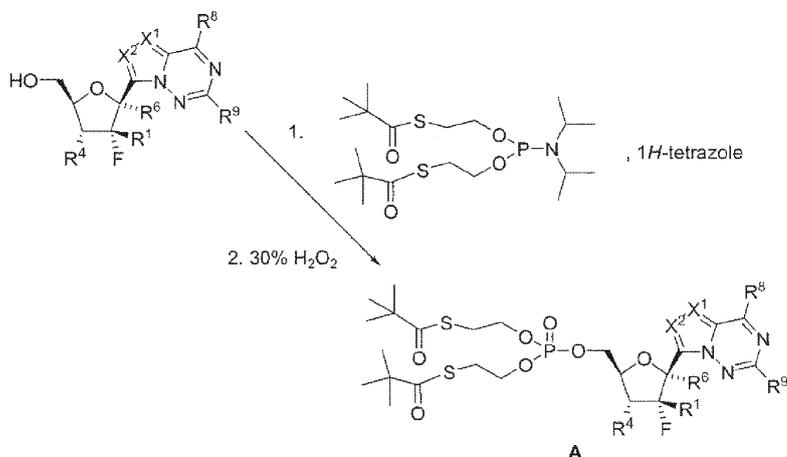
45

50

55

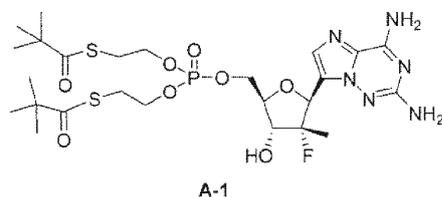
60

65



[0215] A una solución de un nucleósido (0,1 mmol) en trimetilfosfito (1,0 mL) se le agrega 1H-tetrazol (42 mg, 0,6 mmol) seguido por la adición de ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico S-(2-(diisopropilamino)-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfanilo)-etil éster (preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 1985, 38, 3941, 90 mg, 0,2 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 2 h, se añadió a la mezcla peróxido de hidrógeno al 30% en H₂O (140 ml). A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación, se añadió Na₂S₂O₃ 1 M en H₂O (5 ml) para apagar la reacción. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (10 ml x 2) y salmuera, se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (gradiente de MeCN-H₂O) para proporcionar un profármaco A.

Compuesto A-1



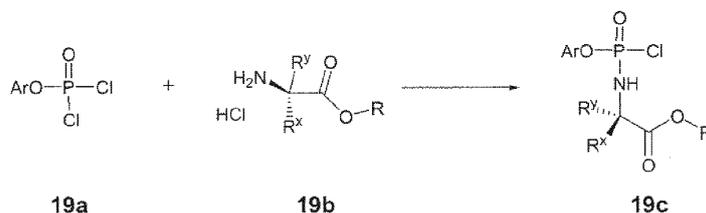
[0216] El compuesto A-1 se preparó mediante el Método A utilizando el compuesto 1 como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (s, 1H), 5,47 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 4,95 (brs, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (m, 1H, 4'-H), 4,18 (m, 2H, 5'-H), 4,10 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,24 (d, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,19 (d, 9H), ³¹P RMN (161,9 MHz, CDCl₃): δ - 1,26, MS = 667,1 (M + H⁺).

Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleósido (Método B):

[0217] Los ejemplos no limitantes de profármacos de mono-fosforamido que comprenden la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema general 1.

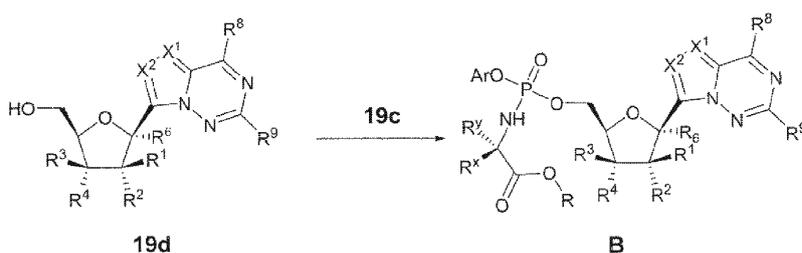
Esquema 1

5



10

15



20

25

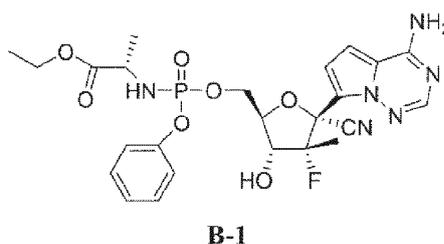
[0218] El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de aminoácido 19b, por ejemplo, sal de HCl, con un diclorofosfato de arilo 19a en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato 19c. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Las aminas terciarias son particularmente preferidas. Preferiblemente, el producto de cada paso se usa directamente en los pasos subsiguientes sin recristalización o cromatografía. Se pueden encontrar ejemplos específicos, pero no limitativos, de 19a, 19b y 19c en el documento WO 2006/121820, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Una base de nucleósido 19d reacciona con el fosforamidato 19c en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto B puede aislarse por recristalización y/o cromatografía.

30

35

Compuesto B-1

40



45

50

[0219] Se añadió fosforoclorhidrato de fenil etoxialanilo (124 mg, 0,42 mmol; preparado de acuerdo con McGuigan y otros, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) a una mezcla del Compuesto 3 (20 mg, 0,065 mmol) y N-metilimidazol (42 μ L, 0,52 mmol) en fosfato de trimetilo anhidro (0,8 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se agrega metanol para detener la reacción. El disolvente de metanol se elimina a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y luego por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 100%), proporcionando el compuesto B-1 (10 mg, 27%). ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3,42, 3,77, MS = 563,0 (M + H^+), 561,0 (M - H^+).

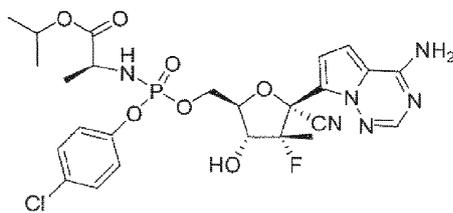
55

72

Compuesto B-2

65

5



10

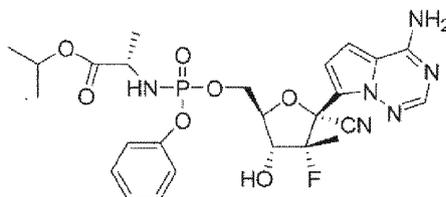
B-2

[0220] Se añaden aproximadamente 3,1 mmol de clorhidrato de clorhidrato de 4-clorofenilo 2-propiloxianlanilino (preparado de acuerdo con McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol de Compuesto 3 y aproximadamente 3,8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de trimetilfosfato anhidro. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una hora a 24 horas a temperatura ambiente y se agrega metanol para apagar la reacción. El disolvente de metanol se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa para dar el compuesto B-2.

20

Compuesto B-3

25



30

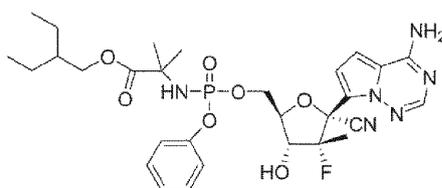
B-3

[0221] El compuesto B-3 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1. ^{31}P RMN (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3,50, 3,76. MS = 577,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

35

Compuesto B-4

40



45

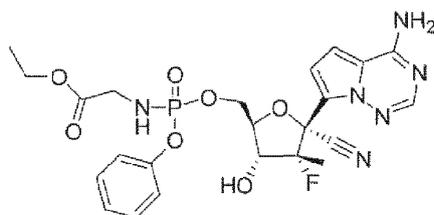
B-4

[0222] El compuesto B-4 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1. ^{31}P RMN (162 MHz, CD_3OD): δ 2,2. MS = 633,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

50

Compuesto B-5

55



60

B-5

[0223] El compuesto B-5 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 4,15, 4,27. MS = 549,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

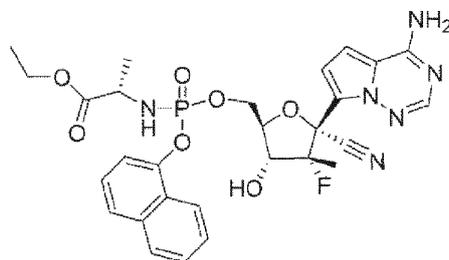
65

Compuesto B-6

5

10

15

**B-6**

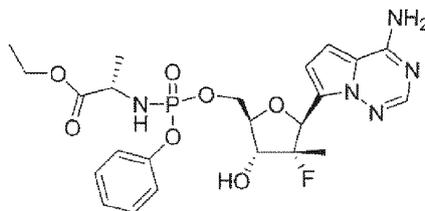
[0224] El compuesto B-6 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 3,50, 4,07. MS = 613,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

20

Compuesto B-7

25

30

**B-7**

[0225] El compuesto B-7 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1, utilizando el compuesto 5 como nucleósido original. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 3,37, 3,97. MS = 538,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

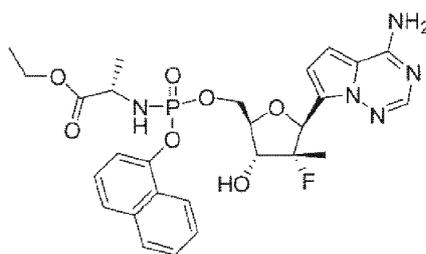
35

Compuesto B-8

40

45

50

**B-8**

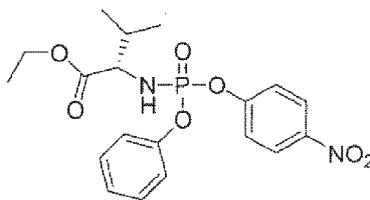
[0226] El compuesto B-8 se obtuvo mediante un procedimiento similar usado para el compuesto B-1, utilizando el compuesto 5 como nucleósido original. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 3,69, 4,39. EM = 588,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).
Procedimiento alternativo para la preparación de un profármaco nucleósido (Método C)

55

[0227]

60

65



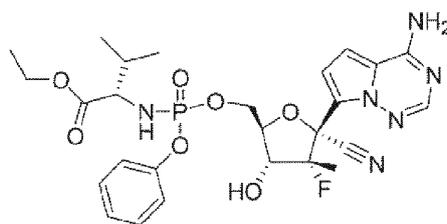
C-1a

[0228] En un matraz que contenía etil-L-valina clorhidrato (2,5 g, 13,8 mmol, 1 equiv.) se añadió CH_2Cl_2 (46 mL, 0,3 M) y fenil diclorofosfato (2,1 mL, 13,8 mmol, 1 equiv.) antes de enfriarse a -10°C . Después de 10 minutos, se añadió lentamente TEA (3,8 mL, 13,8 mmol, 1 equiv.) A la mezcla de reacción durante cinco minutos. La reacción se dejó proceder durante una hora antes de que se añadiera p-nitrofenol (1,9 g, 13,8 mmol, 1 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de más TEA (3,8 mL, 13,8 mmol, 1 equiv.) durante cinco minutos. La reacción se dejó calentar y proseguir durante otras dos horas. La reacción se concentró al vacío y se recogió en éter dietílico (200 ml). Las sales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna se llevó a cabo utilizando 4/1 de Hex/EtOAc para proporcionar un aceite transparente como C-1a.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 2 H), 7,41 - 7,20 (m, 7 H), 4,22 - 4,05 (m, 3 H), 2,46 (s, 2 H), 1,99 (dd, $J = 23,0$, 20,1 Hz, 2 H), 1,68 (s, 1 H), 1,20 - 1,05 (m, 8 H). ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ -2,79 (dd, $J = 28,0, 4,2$ Hz).

LC MS m/z 422,99 $[\text{M} + \text{H}^+]$

Compuesto C-1



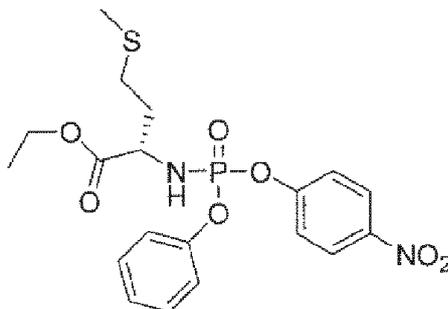
C-1

[0229] En un matraz que contenía el compuesto 3 (70 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.), Se añadió THF (1 ml, 0,2 M) y NMP (1 ml, 0,2 M) antes de enfriar a 0°C . $t\text{-BuMgCl}$ (560 mL, 2,5 equiv., 1 M THF) se añadió lentamente y se dejó agitar durante 5 minutos antes de que se agregara el fenolato C-1a anterior (207 mg, 0,46 mmol, 2 equiv. disuelto en 500 μL de THF). La mezcla de reacción se calentó a 50°C . La reacción se controló mediante LCMS. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC, dando el Compuesto C-1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1 H), 7,24 - 7,10 (m, 4 H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 5,61 (s, 2H), 4,46 (dd, $J = 24,0$, 11,4 Hz, 2 H), 4,33 - 4,14 (m, 2 H), 4,06 (dt, $J = 7,2$, 4,2 Hz, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,63 (t, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,17 (dd, $J = 14,8, 7,6$ Hz, 3H), 0,82 (dd, $J = 22,8, 6,8$ Hz, 6H), ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ 5,11.

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): δ -152,28.

LC MS m/z 591,21 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



C-2a

[0230] El Compuesto C-2a se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1a pero usando el éster de metionina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,19 (s, 2 H), 7,44 - 7,03 (m, 7 H), 4,11 (s, 2 H), 3,81 (d, $J = 44,5$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3 H), 1,61 (s, 2 H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 1,01 - 0,65 (m, 4 H).

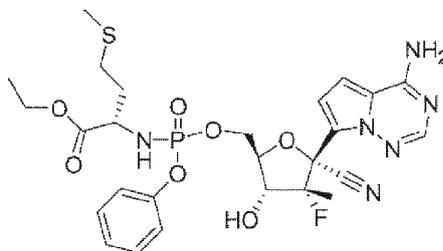
^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) d -2,00 (d, $J = 12,9$ Hz).

LC MS m/z 455,03 [$\text{M} + \text{H}^+$].

5

Compuesto C-2

10



C-2

20

[0231] El Compuesto C-2 se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1 utilizando el Compuesto 3 y C-2a.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 7,96 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,06 (m, 13H), 6,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,54 (dd, $J = 21,6, 11,7$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,14 (dt, $J = 13,0, 6,4$ Hz, 4H), 2,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J = 16,2$ Hz, 5H), 1,89 (s, 2H), 1,35 - 1,13 (m, 7H).

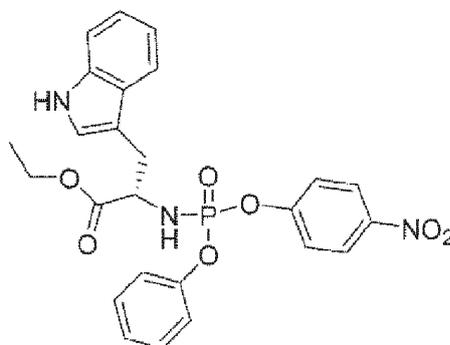
^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) d 4,12, 3,58.

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) d -152,28 (s).

LC MS m/z 623,27 [$\text{M} + \text{H}^+$].

30

35



C-3a

45

[0232] El Compuesto C-3_a se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1a pero usando un éster de triptófano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,18 - 8,03 (m, 3 H), 7,29 - 7,08 (m, 8 H), 7,36 - 6,98 (m, 3 H), 4,41 - 4,11 (m, 1 H), 4,15 - 3,95 (m 2 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,33 - 3,04 (m, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 3 H).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) d -2,87, -2,99.

LC MS m/z 510,03 [$\text{M} + \text{H}^+$].

55

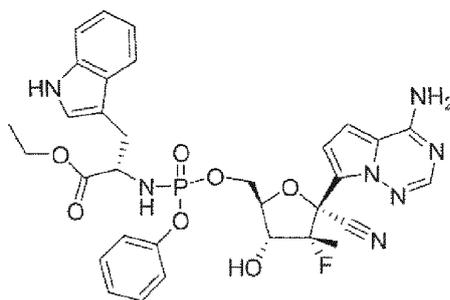
Compuesto C-3

60

65

5

10



C-3

15

[0233] El Compuesto C-3 se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1 utilizando el Compuesto 3 y C-3a.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 - 6,77 (m, 11 H), 6,57 (s, 1 H), 4,40 - 3,96 (m, 6 H), 3,20 (s, 4 H), 2,60 (s, 1H), 1,30 - 1,04 (m, 6 H).

20

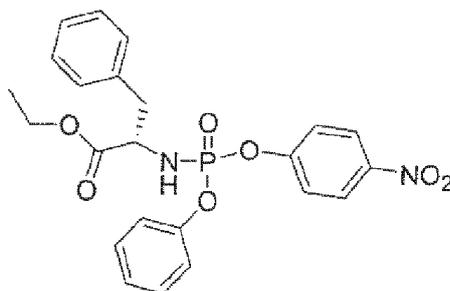
^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 4,02,3,75

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -152,13.

LC MS m/z 678,32 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

25

30



C-4a

35

40

[0234] El Compuesto C-4a se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1a sustituyendo el éster de fenilalanina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,11 (m, 10 H), 7,04 (ddd, J = 11,4, 6,7, 2,9 Hz, 2 H), 4,32 (ddd, J = 15,3, 11,3, 6,1 Hz, 4 H), 4,15 - 3,99 (m, 7 H), 3,74 (td, J = 11,0, 5,0 Hz, 8 H), 3,01 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 1,17 (td, J = 7,1, 5,2 Hz, 2 H).

45

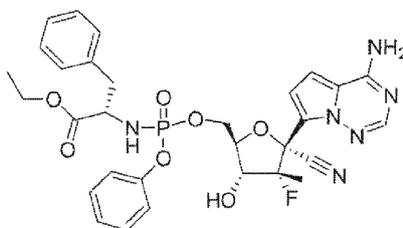
^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ -2,97, -2,99.

LC MS m/z 471,03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-4

50

55



C-4

60

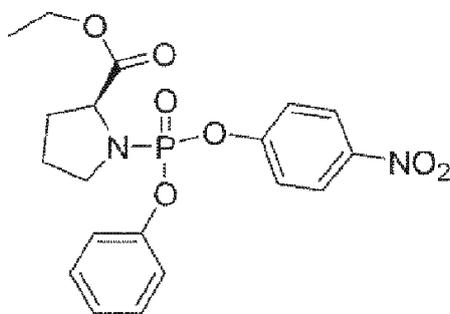
[0235] El Compuesto C-4 se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1 utilizando el Compuesto 3 y C-4a.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,46 - 6,97 (m, 17H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 29,6, 19,2 Hz, 8H), 2,97 (s, 3H), 1,32 - 1,05 (m, 7H).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) d 5,11.

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) d -152,34 (s).

LC MS m/z 639,24 [M + H⁺].



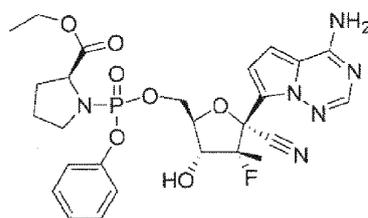
C-5a

[0236] El Compuesto C-5a se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1a pero usando el éster de prolina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,45 - 7,08 (m, 7 H), 4,37 (td, J = 8,0, 3,8 Hz, 2 H), 4,17 - 3,98 (m, 2 H), 3,61 - 3,34 (m, 2 H), 2,21 - 1,77 (m, 3 H), 1,19 (td, J = 7,1, 3,8 Hz, 3 H).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) d -3,92, -3,96. LC MS m/z 420,98 [M + H⁺].

Compuesto C-5

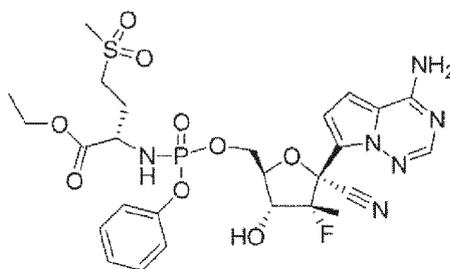


C-5

[0237] El Compuesto C-5 se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1 utilizando el Compuesto 3 y C-5a.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,95 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,39 - 7,10 (m, 4 H), 6,92 (dd, J = 16,0, 4,6 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,03 (bs, 2 H), 4,46 - 4,36 (m, 1 H), 4,36 - 3,96 (m, 4 H), 3,37 (d, J = 58,9 Hz, 2 H), 2,26 - 1,66 (m, 4 H), 1,39 - 1,12 (m, 8 H). ³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) d 3,47, 2,75.

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) d -152,36. LC MS m/z 589,14 [M + H⁺].



C-6

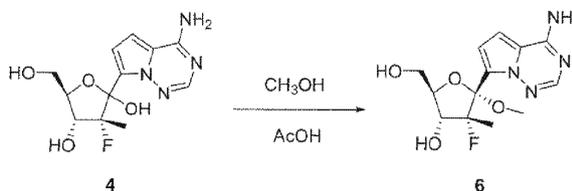
[0238] El Compuesto C-6 se obtuvo en un procedimiento similar al ejemplificado para el Compuesto C-1 utilizando el Compuesto 3 y el análogo de sulfona de C-1a.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,93 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,35 - 7,01 (m, 5 H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,79 (bs, 2H), 4,30 (s, 6H), 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,10 - 2,84 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,54 (s, 6 H), 1,31

-1,15 (m, 6 H), ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) d 3,39, 3,33.
 ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) d -152,40
 LC EM m/z 655,24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

5 Compuesto 6

10

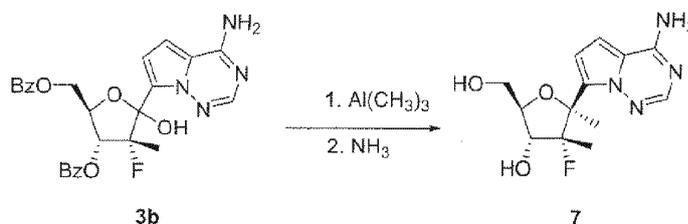


15

[0239] El compuesto 4 (aproximadamente 0,04 mmol) y el MeOH anhidro (aproximadamente 5 ml) se tratan con ácido acético (aproximadamente 5 ml) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material crudo se purifica utilizando un sistema de HPLC (acetonitrilo- H_2O) para dar 6.

20

25



30

[0240] A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 ml), se agrega el compuesto 3b (aproximadamente 0,39 mmol) y diclorometano anhidro (aproximadamente 10 ml). El matraz se coloca en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$) y la solución se agita durante aproximadamente 10 min. Se añade gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (aproximadamente 0,10 ml) y la reacción se agita durante aproximadamente 10 min. Luego se agrega AlMe_3 (aproximadamente 1,16 mmol, 2,0 M en tolueno). Después de unos pocos minutos, el baño de hielo seco/acetona se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 4 días. Se agrega una solución de piridina (aproximadamente 2 ml) en MeOH (aproximadamente 10 ml) y el disolvente se elimina a presión reducida. El material bruto se purifica por cromatografía y se trata con hidróxido de amonio en metanol durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente la temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC para dar 7.

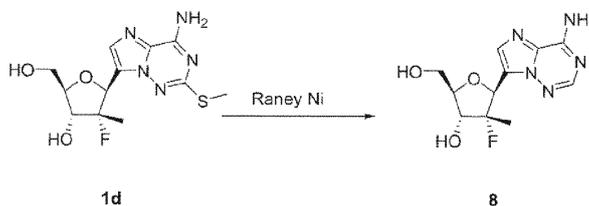
35

40

Compuesto 8

45

50



55

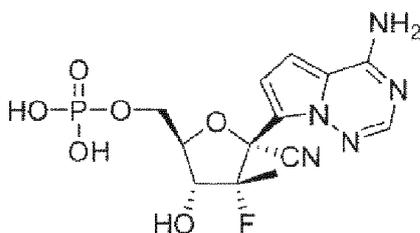
[0241] Raney Ni (aproximadamente 500 mg) se neutraliza lavando con H_2O y se agrega a una solución de 1d (aproximadamente 100 mg) en etanol (aproximadamente 10 ml). La mezcla se calienta luego a aproximadamente 35°C a aproximadamente 80°C hasta que se completa la reacción. El catalizador se elimina por filtración y la solución se concentra al vacío. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC para dar 8.

60

Compuesto 9

65

5



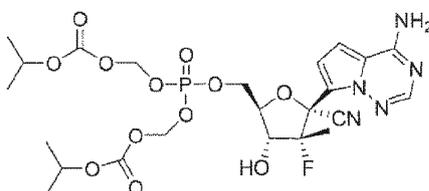
10

[0242] En un matraz que contenía el Compuesto 3 (120 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) Se agregó PO (OMe)₃ (1,5 mL, 0,25 M) y se enfrió a 0°C antes de agregar POCl₃ (125 mL, 1/37 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 horas antes de que la reacción se detuviera con agua. Se purificó directamente por HPLC para proporcionar el compuesto de monofosfato 9.
LC MS m/z 387,95 [M + H⁺].

15

Compuesto 10

20



25

10

30

[0243] En un matraz que contenía el Compuesto 9 (30 mg, 0,078 mmol, 1 equiv.) se añadió NMP (0,8 mL, 0,1 M) seguido de la adición de TEA (43 mL, 0,31 mmol, 4 equivocados), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,078 mmol, 1 equiv.) antes de agregar carbonato de clorometilisopropilo (60 mL, 0,38 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se dejó agitar durante la noche. Se purificó directamente por HPLC, proporcionando el Compuesto 10.

35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,04 (bs, 2 H), 5,74 – 5,61 (m, 4 H), 4,91 (ddt, J = 12,6, 9,4, 6,3 Hz, 2 H), 4,64 – 4,28 (m, 4 H), 1,37 – 1,19 (m, 15 H),

40

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ -4,06.

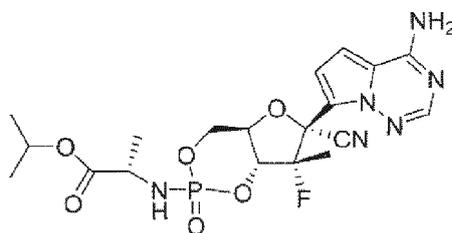
¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -76,58, -151,95 sal de TFA.

LC MS m/z 620,03 [M + H⁺].

40

Compuesto 11

45



50

11

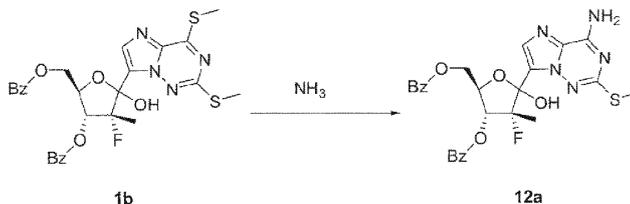
55

[0244] Una solución de Compuesto B-2 en DMSO se trata con aproximadamente 3 equivalentes molares de t-butoxido de potasio durante aproximadamente 15 minutos a 24 horas. La reacción se interrumpe con 1N HCl y el Compuesto 11 se aísla mediante HPLC de fase inversa.

60

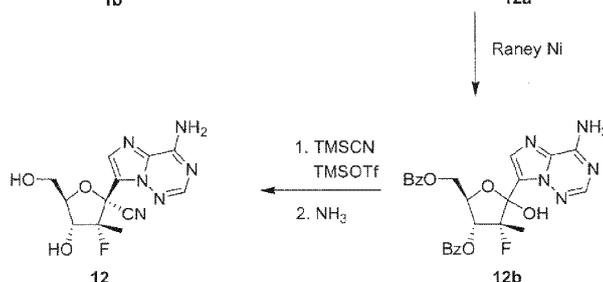
Compuesto 12

5



10

15



20

25

30

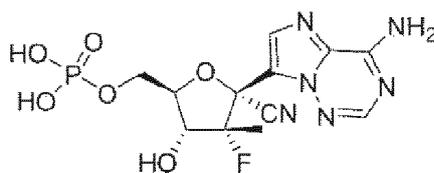
35

[0245] El Compuesto 1b (aproximadamente 1 mmol) se coloca en un reactor de bomba de acero. El reactor se carga con amoníaco líquido (aproximadamente 30 ml) y la mezcla se agita a aproximadamente 0 a 50°C durante aproximadamente 16 h. El amoníaco se evapora y el residuo se purifica para dar 12a. Una solución de 12a (aproximadamente 100 mg) en etanol (aproximadamente 10 ml) se trata con Raney Ni (aproximadamente 500 mg) que se neutraliza lavando con H₂O. La mezcla se calienta luego a aproximadamente 35 a aproximadamente 80°C hasta que se completa la reacción. El catalizador se elimina por filtración y la solución se concentra al vacío. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por HPLC para dar 12b. A una solución del compuesto 12b (aproximadamente 50 mg) y TMSCN (aproximadamente 0,5 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 2,0 ml) a aproximadamente 0°C se agrega TMSOTf (aproximadamente 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, luego a 65°C durante aproximadamente 3 d. La reacción se interrumpe con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente y se diluye con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purifica por RP-HPLC y luego se disuelve en metanol (aproximadamente 1 ml). Se añade hidróxido de amonio (28% en agua, aproximadamente 0,8 ml) y la mezcla se agita a aproximadamente temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por RP HPLC para dar 12.

Compuesto 13

40

45



50

[0246] El Compuesto 13 se prepara de la misma manera que el Compuesto 9 utilizando el Compuesto 12 como material de partida.

Compuesto 14

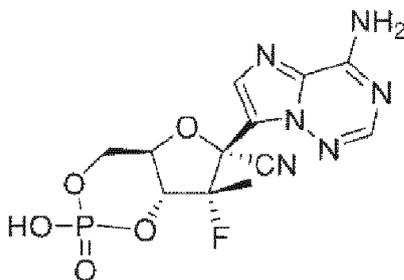
55

60

65

5

10



14

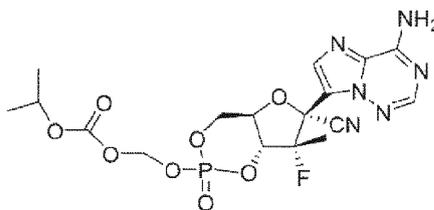
15

[0247] El Compuesto 14 se prepara tratando el Compuesto 13 con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentamiento de la reacción a reflujo durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El compuesto 14 se aísla mediante intercambio iónico convencional y HPLC de fase inversa.

20

Compuesto 15

25



15

30

35

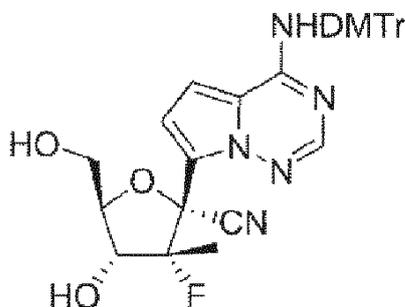
[0248] Una solución de aproximadamente 0,4 mmol del Compuesto 14 en aproximadamente 10 ml de DMF se trata con aproximadamente 0,8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0,8 mmol de carbonato de clorometilo isopropilo (documento WO2007/027248). La reacción se calienta a aproximadamente 25 a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 15 min a aproximadamente 24 horas. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por HPLC para dar el Compuesto 15.

40

Compuesto 16

45

50



55

60

[0249] El compuesto 3 (aproximadamente 0,22 mmol) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 2 ml) y se añade clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,17 ml). La mezcla se agita a aproximadamente 0 a aproximadamente 25°C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade clorotrimetilsilano adicional (aproximadamente 0,1 ml) y la reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se agregan secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxititilo (aproximadamente 0,66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,22 mmol). La mezcla se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añade una solución de TBAF (1,0 M, aproximadamente 0,22 ml) en THF y la reacción se agita durante

65

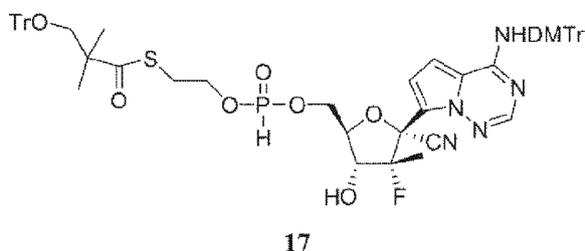
aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía para proporcionar el Compuesto 16.

Compuesto 17

5

10

15



[0250] Una mezcla de aproximadamente 1,25 mmol del Compuesto 16 y aproximadamente 1,9 mmol de 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi) propanoiltio) etilfosfinato de trietilamonio (WO2008082601) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 19 ml). Se añade gota a gota cloruro de pivaloilo (aproximadamente 2,5 mmol) a aproximadamente -30 a aproximadamente 0°C y la solución se agita durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se diluye con cloruro de metileno y se neutraliza con cloruro de amonio acuoso (alrededor de 0,5 M). La fase de cloruro de metileno se evapora y el residuo se seca y se purifica por cromatografía para dar el Compuesto 17.

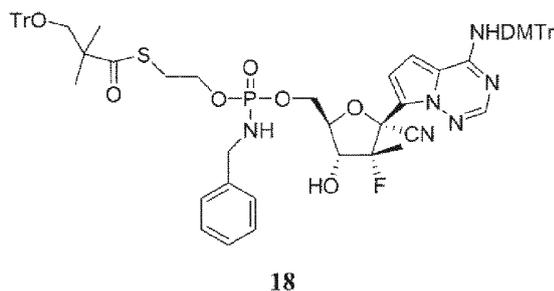
20

25

Compuesto 18

30

35



40

[0251] A una solución de aproximadamente 0,49 mmol del Compuesto 17 en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 ml) se agrega gota a gota bencilamina (aproximadamente 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía para dar el Compuesto 18.

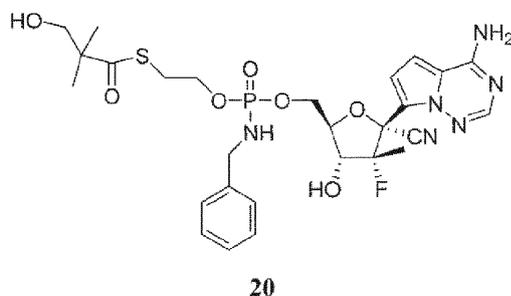
45

Compuesto 20

50

55

60



[0252] Una solución de aproximadamente 2 mmol del Compuesto 18 en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml) se trata con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, aproximadamente 10 ml). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 25 a aproximadamente 60°C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con etanol, los compuestos volátiles se evaporan y el residuo se purifica por

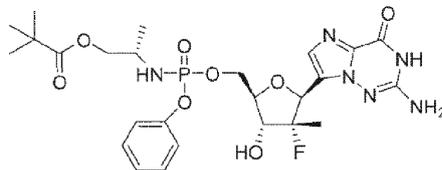
65

cromatografía para dar el Compuesto 20.

Compuesto 21

5

10



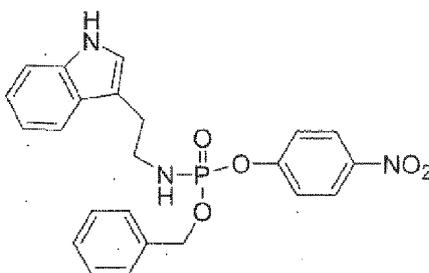
21

15 **[0253]** El Compuesto 2 de aproximadamente 90 mM en THF se enfría a aproximadamente -78°C y se agregan de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 5 equivalentes de cloruro de t-butilmagnesio (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla se calienta a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 minutos y se enfría nuevamente a aproximadamente -78°C . Se añade gota a gota una solución de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propil pivalato (documento WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes). Se retira el enfriamiento y se agita la reacción durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La reacción se interrumpe con agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía para dar el Compuesto 21.

25

Compuesto 22

30



22a

40

[0254] El Compuesto 22a se obtuvo en un procedimiento similar al de la preparación de C-1a.

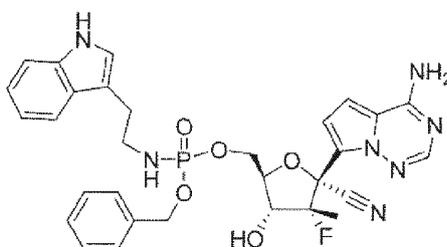
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,25 (m, 4 H), 7,21 (dt, $J = 14,9, 5,5$ Hz, 2 H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 5,17 - 5,03 (m, 2 H), 4,99 (dd, $J = 16,5, 9,7$ Hz, 2 H), 3,44 (s, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 2 H), 3,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 2 H),

45

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 4,27.

LC MS m/z 452,09 [M + H].

50



22b

60

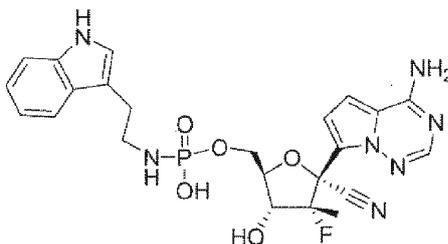
65 **[0255]** El Compuesto 22b se obtuvo en un procedimiento similar al de la preparación de C-1 utilizando el Compuesto 3 y 22a. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,12 (m, 4 H), 7,06 - 6,81 (m, 3 H), 6,74 (dd, $J = 4,6, 3,5$ Hz, 1 H), 4,95 - 4,79 (m, 1 H), 4,35 - 3,90 (m, 4 H), 3,23 (dt, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 2 H), 2,82 (dt, $J = 14,7, 7,3$ Hz, 2 H), 1,15 (d, $J = 22,4$ Hz, 3 H).

³¹P RMN (162 MHz, CD₃OD) d 10,76, 10,71. LC MS m/z 620,05. [M + H⁺].

5

10

15



Compuesto 22

[0256] En un matraz que contenía el 22b (50 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) se añadió etanol (4 mL) seguido de Pd(OH)₂ (56 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) y formiato amónico (42 mg, 0,64 mmol, 8 equiv.). La reacción se calentó a 80°C durante aproximadamente una hora. El sólido se separó por filtración y el material se purificó por HPLC.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 10,72 (s, 1H), 7,91 (s, 1 H), 7,95 - 7,89 (bs, 2 H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,19 - 6,66 (m, 3 H), 4,20 - 3,75 (m, 3 H), 2,99 (dd, J = 16,5, 9,6 Hz, 2 H), 2,89 - 2,70 (m, 2 H), 2,48 - 2,58 (m, 8 H), 1,10 (d, J = 22,3 Hz, 3 H).

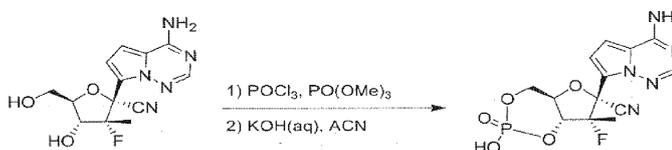
³¹P RMN (162 MHz, DMSO-d₆) d 7,49.

¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) d -154,89.

LC MS m/z 530,21 [M + H⁺].

Compuesto 23

30



35

Compuesto 3

Compuesto 23

40

[0257] El compuesto 3 (250 mg, 0,82 mmol) se disolvió en PO(OMe)₃ (5 ml, 0,16 M) y se enfrió a 0°C bajo argón. A esta solución en agitación se agregó POCl₃ (0,32 ml, 4,1 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución con agitación rápida de acetonitrilo (400 ml) y KOH acuoso 0,08 M (300 ml). Cuando se completó la adición, el progreso de la reacción se verificó mediante LCMS. Cuando se completó la reacción, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido resultante se disolvió en agua y se purificó por HPLC para dar 140 mg de Compuesto 23 (rendimiento 47%).

¹H-RMN (400MHz; CD₃OD): d 8,15 (s, 1H), 7,40 (d, 1H; J = 4,8Hz), 7,09 (d, 1H; J = 4,8Hz), 4,64 (dd, 1H; J = 24Hz, 7,2Hz), 4,50-4,36 (m, 3H), 1,32 (d, 3H; J = 22Hz), ¹⁹F-RMN (376 MHz; CD₃OD): d -153,11.

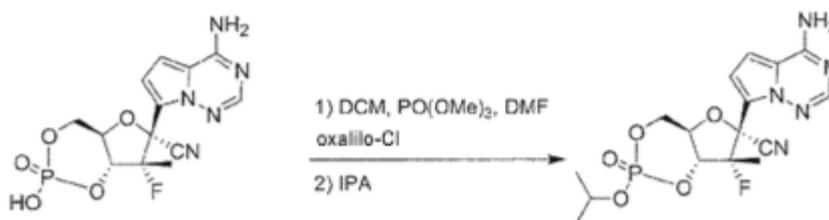
³¹P-RMN (162MHz; CD₃OD): d -2,20.

MS [M + H⁺] = 370,2.

Compuesto 24

55

60



65

Compuesto 23

Compuesto 24

[0258] Se preparó una solución de Compuesto 23 (7 mg, 0,02 mmol) en DCM (2 ml) y PO(OMe)₃ (1 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió oxalil-Cl (10 uL) seguido de DMF (2 uL). Se dejó agitar la mezcla durante 1 minuto antes de que se sacara una parte alícuota y se detuviera en MeOH y luego se comensayó mediante LCMS para su activación. Se agregaron cantidades sucesivas de oxalil-Cl (10 uL) y DMF (2 uL) hasta que se completó la activación. En este punto, se añadió un gran volumen de 2-propanol (5 ml) a la mezcla de reacción y se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente. Una vez que se completó la reacción, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para dar 5,5 mg del Compuesto 24 (rendimiento 70%).

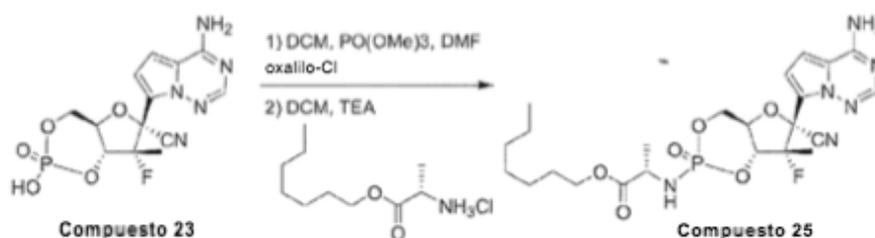
¹H-RMN (400MHz; DMSO-d₆): d 8,26 (br, 1H), 8,15 (br, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,00 (d, 1H; J = 4,4Hz), 6,88 (d, 1H); J = 4,4Hz, 4,59-4,51 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 1,23 (d, 3H; J = 22,8Hz),

¹⁹F-RMN (376 MHz; CD₃OD): d -151,72,

³¹P-RMN (162MHz; CD₃OD): d -5,69.

MS [M + H⁺] = 412,0.

15 Compuesto 25



[0259] El Compuesto 25 se preparó a partir del Compuesto 23 en una materia similar a la del Compuesto 24 sustituyendo el 2-propanol por el éster de heptilo de alanina (rendimiento del 5,3%).

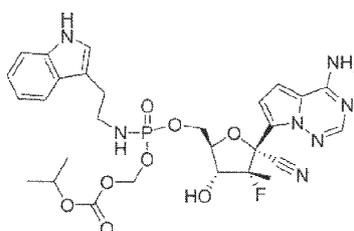
¹H-RMN (400MHz; CD₃OD): d 7,91 (s, 1H), 6,98 (d, 1H; J = 4,8Hz), 6,92 (d, 1H; J = 4,8Hz), 5,29 (dd, 1H; J = 24,4 Hz, 8,8Hz), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 3H), 3,92 (dd, 1H; J = 9,6Hz, 7,2Hz), 1,67 1,64 (m, 3H), 1,40-1,27 (m, 15H), 0,91-0,87 (m, 6H),

¹⁹F-RMN (376 MHz; CD₃OD): d -151,46.

³¹P-RMN (162MHz; CD₃OD): d 7,36.

MS [M + H⁺] = 539,4.

40 Compuesto 26



45 Compuesto 26

[0260] El compuesto 26 se prepara a partir del compuesto 22 en una materia similar a la de la preparación del compuesto 10.

55 Actividad antiviral

[0261] Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir infecciones víricas, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto sospechoso de necesitar tal inhibición con una composición de la invención.

[0262] En el contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos, como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, con frecuencia un organismo patógeno como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como los humanos, y materiales hechos por el hombre,

como los cultivos celulares.

[0263] Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método que incluya métodos directos e indirectos para detectar dicha actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Típicamente, uno de los métodos de selección descritos anteriormente se aplica, sin embargo, cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo, también es aplicable.

[0264] La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de detección estándar que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir utilizando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección de flavivirus basado en células.

[0265] Las células BHK21 o A549 se tripsinizan, se cuentan y se diluyen a 2×10^5 células/ml en medios Hams F-12 (células A549) o medios RPMI-1640 (células BHK21) suplementados con un 2% de suero bovino fetal (FBS) y un 1% penicilina/estreptomicina. Se dispensan 2×10^4 células en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos transparentes por pocillo y se colocan a 37°C, 5% de CO₂ durante la noche. Al día siguiente, las células se infectan con virus en una multiplicidad de infección (MOI) de 0,3 en presencia de concentraciones variadas de compuestos de prueba durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 min. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquean con PBS que contiene FBS al 1% y Tween-20 al 0,05% durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de anticuerpo primario (4G2) se agrega luego a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene 1% de FBS y 0,05% de Tween-20 durante 3 horas. Luego, las células se lavan tres veces con PBS seguido de una hora de incubación con IgG anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavar tres veces con PBS, se añaden a cada pocillo 50 microlitros de solución de sustrato 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) durante dos minutos. La reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,5 M. Las placas se leen a una absorción de 450 nm para la cuantificación de la carga viral. Después de la medición, las células se lavan tres veces con PBS, seguido de incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se lee en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número de células. Las curvas de respuesta a la dosis se representan a partir de la absorbancia media frente al logaritmo de la concentración de los compuestos de prueba. La CE₅₀ se calcula por análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo como N-nonil-deoxinijirimicin.

Ensayo de efecto citopático de Flavivirus basado en células.

[0266] Para ensayar contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, las células BHK21 se tripsinizan y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio RPMI-1640 suplementado con 2% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Para las pruebas contra el virus del dengue, las células HuH7 se tripsinizan y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/ml en medio DMEM complementado con 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Se dispensa 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en placas con base de polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Las células se cultivan durante la noche en medio de cultivo a 37°C, 5% de CO₂, y luego se infectan con el virus del Nilo Occidental (por ejemplo, la cepa B956) o el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa Nakayama) a MOI = 0,3, o con el virus del dengue (por ejemplo, DEN 2 cepa NGC) a MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37°C, 5% de CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se añaden 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ a cada pocillo. El contenido se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura de la luminiscencia se registra utilizando un lector de placas. Se puede usar un control positivo como N-nonil-deoxinijirimicin.

Actividad antiviral en un modelo de ratón de la infección por dengue.

[0267] Los compuestos se ensayan in vivo en un modelo de ratón de infección por el virus del dengue (Schul et al J. Infectious Dis. 2007; 195: 665-74). Se alojan ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, Reino Unido) en jaulas con ventilación individual. Los ratones se inyectan por vía intraperitoneal con 0,4 ml de suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Las muestras de sangre se toman mediante punción orbital retro con anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato de sodio hasta una concentración final del 0,4% y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para análisis de placa. El plasma restante se reserva para la determinación de los niveles de citoquinas y proteínas NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que aumenta durante varios días, alcanzando su punto máximo el día 3 después de la infección.

[0268] Para ensayar la actividad antiviral, un compuesto de la invención se disuelve en un líquido vehicular, por

ejemplo, etanol al 10%, PEG 300 al 30% y D5W al 60% (dextrosa al 5% en agua; o 6N HCl (1,5 eq): 1N NaOH). (pH ajustado a 3,5): tampón de citrato 100 mM pH 3,5 (0,9% v/v: 2,5% v/v: 96,6% v/v). Treinta seis ratones AG129 de 6-10 semanas de edad se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se describió anteriormente (día 0). El grupo 1 se dosifica por sonda oral de 200 ml/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez al final de la tarde) durante tres días consecutivos a partir del día 0 (primera dosis justo antes de la infección por dengue). Los grupos 2, 3 y 4 se administran de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede usar un control positivo, tal como (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, dosificado por sonda oral de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional se trata solo con líquido de vehículo.

[0269] En el día 3 después de la infección, se toman de los ratones aproximadamente 100 microlitros de muestras de sangre (anticoaguladas con citrato de sodio) mediante punción retroorbitaria bajo anestesia con isoflurano. El plasma se obtiene de cada muestra de sangre por centrifugación y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis del análisis de plagas. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante un ensayo de plaga como se describe en Schul et al. Las citocinas también se analizan como lo describe Schul. Los niveles de proteína NS1 se analizan utilizando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto antiviral está indicado por una reducción en los niveles de citoquinas y/o en los niveles de proteína NS1.

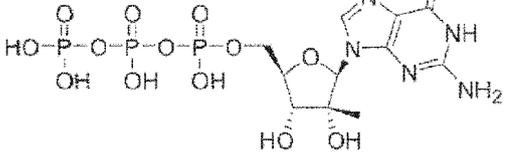
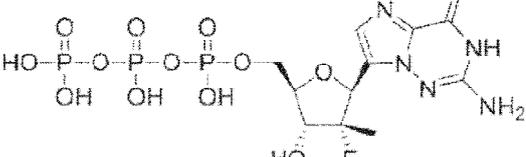
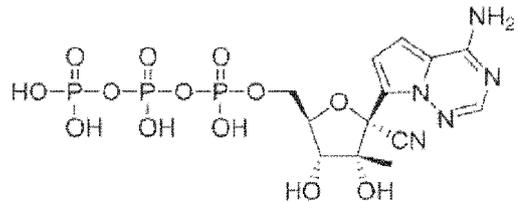
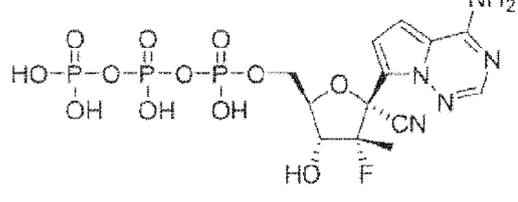
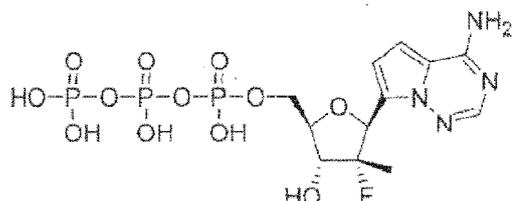
[0270] Normalmente, se obtienen reducciones en la viremia de aproximadamente 5 a 100 veces, más típicamente de 10 a 60 veces, más típicamente de 20 a 30 veces, con dosis de 5 a 50 mg/kg bid de los compuestos de la invención.

Determinación de VHC CI_{50}

[0271] Protocolo de ensayo: La enzima de polimerasa mutante de tipo salvaje o S282T (Migliaccio, y col., J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klumpp, y col., J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799) fue utilizada en este ensayo. El ensayo de polimerasa NS5b (40 μ l) se montó agregando 28 μ l de mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, KCL 10 mM, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, EDTA 10 mM, 4 ng/ μ l de plantilla ARN y 75 nM HCV Δ 21 NS5b polimerasa) para ensayar las placas seguido de 4 μ l de dilución del compuesto. La polimerasa y el compuesto se preincubaron a 35°C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ l de la mezcla de sustrato de nucleótido (nucleótido competitivo marcado con 33P- α en KM y 0,5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo se cubrieron y se incubaron a 35°C durante 90 min. Las reacciones se filtraron luego a través de placas de filtro DEAE-81 de 96 pocillos mediante vacío. Las placas de filtro se lavaron luego a vacío con múltiples volúmenes de 0,125 M $NaHPO_4$, agua y etanol para eliminar la etiqueta no incorporada. Luego se contaron las placas en TopCount para evaluar el nivel de síntesis del producto sobre los controles de fondo. El valor CI_{50} se determina utilizando el programa de ajuste Prism.

[0272] Preferiblemente, los compuestos descritos en el presente documento inhiben la polimerasa NS5b con una CI_{50} inferior a 1000 mM, más preferiblemente inferior a 100 mM, y lo más preferiblemente inferior a 10 mM. Por ejemplo, el compuesto TP-1 tiene una CI_{50} de 0,15 mM contra la polimerasa HCV de tipo salvaje y la enzima mutante S282T. La Tabla II a continuación muestra la actividad de TP-1 y TP-2 contra el tipo salvaje y la enzima mutante S282T en comparación con las actividades obtenidas con el trifosfato de 2'-metil guanidina y el trifosfato de (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroxietil)-3-metil-tetrahydrofuran-2-carbonitrilo. Esto demuestra que la sustitución del 2' OH de nucleótidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-ilo con un 2' F confiere inesperadamente actividad contra cepas mutantes de virus S282T HCV resistentes.

Tabla II

Trifosfato	WT CI50(uM)	S282T CI50 (uM)	Nota
 <p style="text-align: center;">2'-C-MeGTP</p>	0,1	20	de J. Bio. Chem., 2003. 278, 49164 (200 cambio)
 <p style="text-align: center;">TP-1</p>	0,15	0,15	(1 cambio)
 <p style="text-align: center;">TP-2</p>	0,525	111	WO/2009/132135 (242 cambio)
 <p style="text-align: center;">TP-3</p>	0,24	1,60	(7 cambio)
 <p style="text-align: center;">TP-4</p>	0,034		

Determinación VHC CE₅₀

[0273] Las células de replicón se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 8×10^3 células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo, excluyendo Geneticin. El compuesto se diluyó en serie en DMSO al 100% y luego se agregó a las células a una dilución de 1: 200, logrando una concentración final de DMSO al 0,5% y un volumen total de 200 μ l. Las placas se incubaron a 37°C durante 3 días, después de lo cual se eliminó el medio de cultivo y las células se lisaron en un tampón de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se agregaron 100 μ l de sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferiblemente, los compuestos descritos aquí tienen CE₅₀ por debajo de 1000 mM, más preferiblemente por debajo de 100 mM, y lo más preferiblemente por debajo de

10 mM. Las actividades de compuestos representativos de compuestos de Fórmula 1 se muestran en la tabla abajo.

Nº de compuesto	CE ₅₀ , µM
A-1	23
B-1	1,4-4,3
B-3	16-28
B-4	8,4-19
B-5	1,93-25,5
B-6	3,75-11,1
B-7	63-73
B-8	35-60
C-1	67-70
C-2	3,9-12
C-3	43-84
C-4	9,8-31
C-5	24-28
C-6	11
10	6,5-8
22	31-45
23	39,4-40,3
24	40,3-70,5
25	9,7-10

[0274] La citotoxicidad de un compuesto de la invención se puede determinarse usando el siguiente protocolo general.

Ensayo de cultivo celular de citotoxicidad (determinación de CC50):

[0275] El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos analizados utilizando un sustrato metabólico.

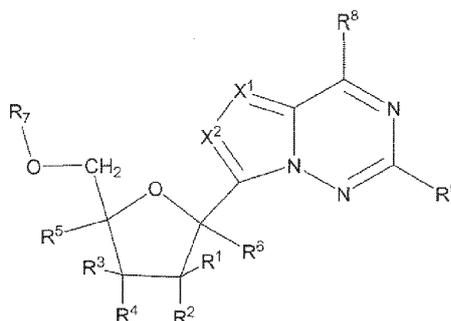
Protocolo de ensayo para la determinación de CC50:

[0276]

1. Mantener las células MT-2 en medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 5% y antibióticos.
2. Distribuya las células en una placa de 96 pocillos (20,000 células en 100 µl de medio por pocillo) y agregue varias concentraciones del compuesto analizado por triplicado (100 µl/pocillo). Incluir el control no tratado.
3. Incubar las células durante 5 días a 37°C.
4. Preparar la solución XTT (6 µl por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2 mg/µl en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua a 55°C durante 5 min. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 mg/µl) por 6 µl de solución XTT.
5. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo y agregue 100 µl de la solución de sustrato XTT por pocillo. Incubar a 37°C durante 45 a 60 minutos en una incubadora de CO₂.
6. Agregar 20 µl de Triton X-100 al 2% por pozo para detener la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm restando el fondo a 650 nm.
8. Trazar el porcentaje de absorbancia en relación con el control no tratado y estimar el valor de CC50 como concentración de fármaco, lo que produce una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar la posibilidad de que la absorbancia sea directamente proporcional al crecimiento celular.

[0277] La presente divulgación se describirá ahora con referencia a las siguientes cláusulas (algunas cláusulas no forman parte de la invención):

Cláusula 1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

R¹ es alquilo (C₁-C₈), (C₄-C₈) carbociclilalquilo, alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₃), alquino (C₂-C₈) sustituido o aril (C₁-C₈) alquilo;

R₂ es halógeno;

cada R³, R⁴ o R⁵ es independientemente H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), (C₄-C₈) carbociclilalquilo, alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, o aril (C₁-C₈) alquilo;

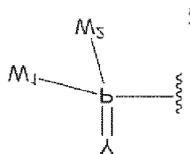
o cualquiera de los dos R³, R⁴ o R⁵ en los átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;

R⁶ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, o arilo (C₁-C₈) alquilo;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

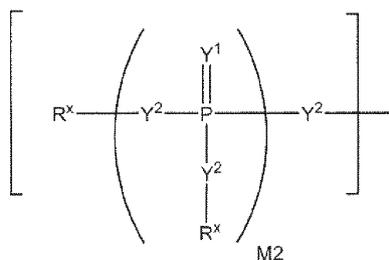
cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilo (C₁-C₈) alquilo, carbociclilo (C₄-C₈) carbociclilo, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², o



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;

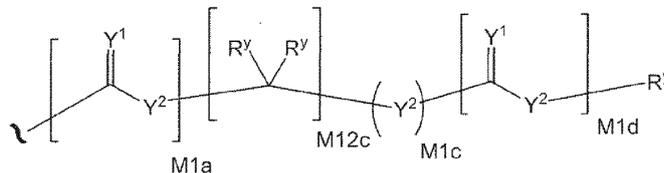
W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³⁻; o uno de W¹ o W² junto con R³ o R⁴ es -Y³⁻ y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

en donde:

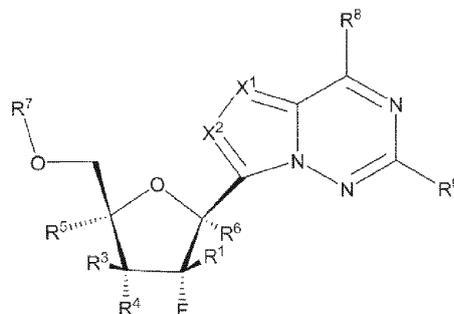
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, $S(O)$, o $S(O)_2$; cada Y^3 es independientemente O, S o NR;
 M2 es 0, 1 o 2;
 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en donde:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,9, 10, 11 o 12;
 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-K(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;
 cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_3) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en el que W^5 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y ;
 cada X_1 o X_2 es independientemente C- R^{10} o N;
 cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=S)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), (C_4-C_8) carbociclicilalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)N(C_1-C_8)$ alquilo, aril-alquilo (C_1-C_8) alquilo, OR^{11} o SR^{11} ;
 cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=S)_nR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;
 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclicilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)N(C_1-C_8)$ alquilo o arilo (C_1-C_8) alquilo; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$;
 en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o aril (C_1-C_8) alquilo de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8) pueden reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$.

Cláusula 2. Un compuesto según la cláusula 1 representado por la Fórmula II.



Formula II

en donde cada Y y Y^1 es O; X_1 es CR^{10} o N y X_2 es CH; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cláusula 3. Un compuesto según la cláusula 1 o 2 en donde R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} .

5 Cláusula 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-3, en el que R^9 es H, halógeno, SR^{11} o $NR^{11}R^{12}$.

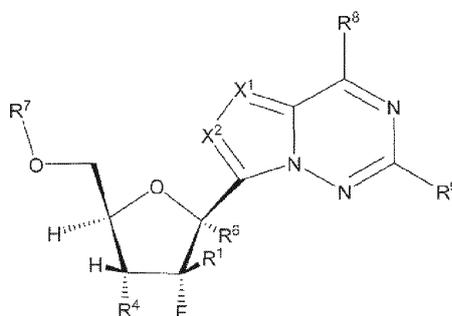
Cláusula 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en donde R^6 es H, OR^a , CN, metilo, etenilo o etinilo.

10 Cláusula 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5 en la que R^6 es H.

Cláusula 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5 en el que R^6 es CN.

15 Cláusula 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde R^4 es OR^a .

Cláusula 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-8 representada por la Fórmula III



Formula III

35 en donde R^1 es metilo o etinilo; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cláusula 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R^7 es H o

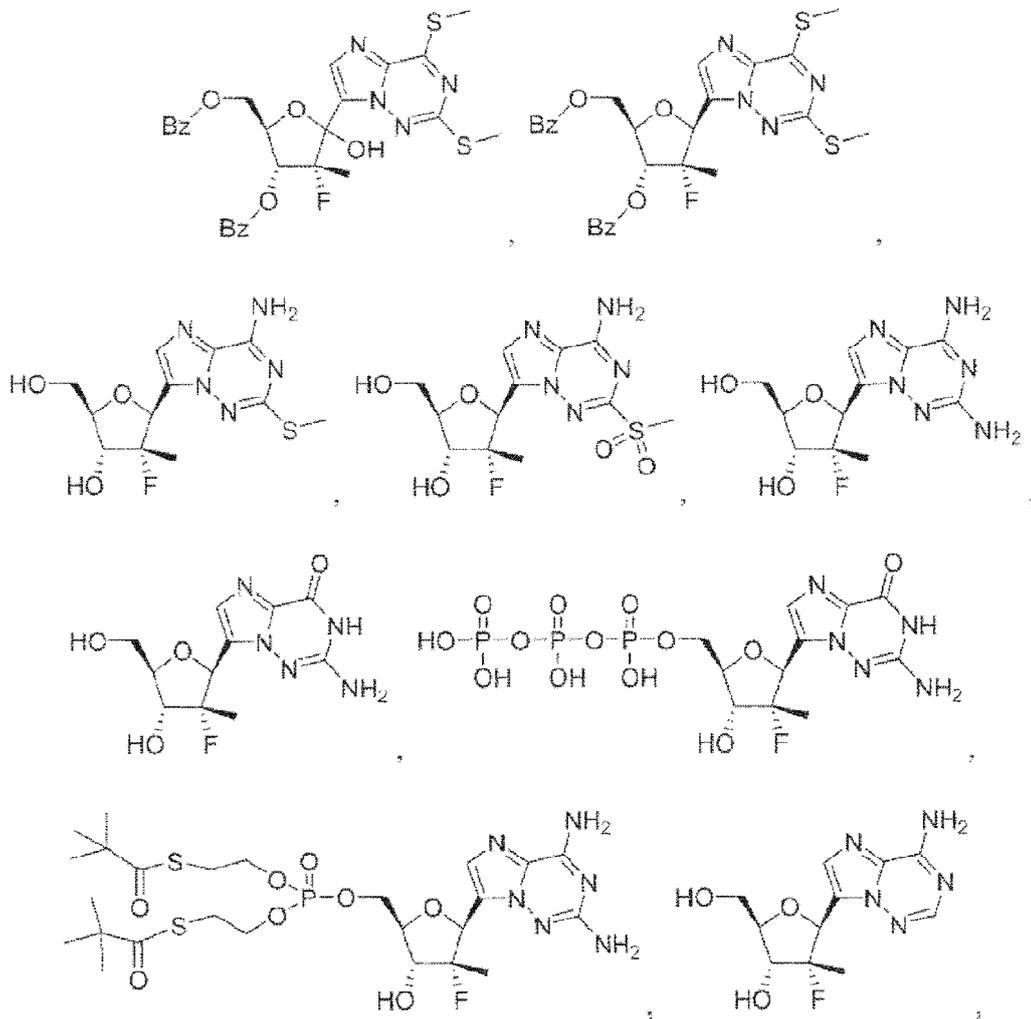


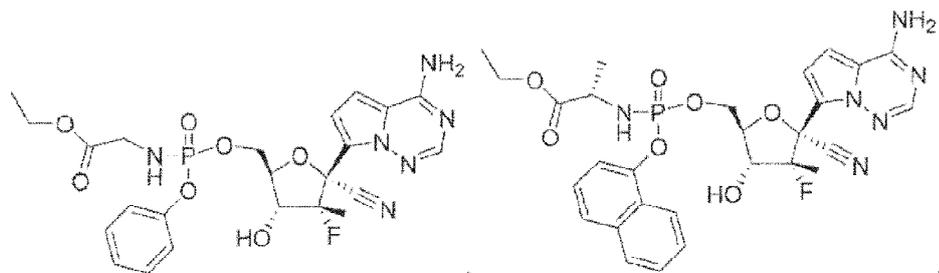
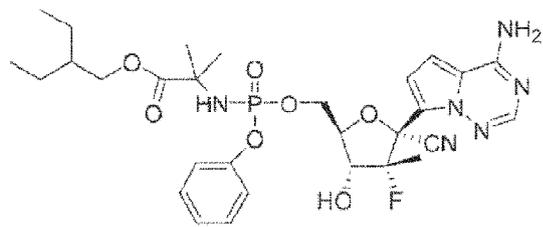
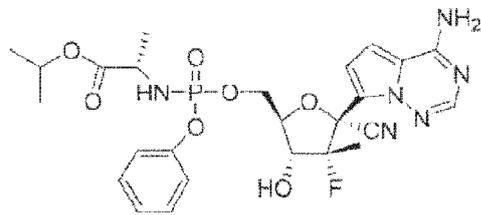
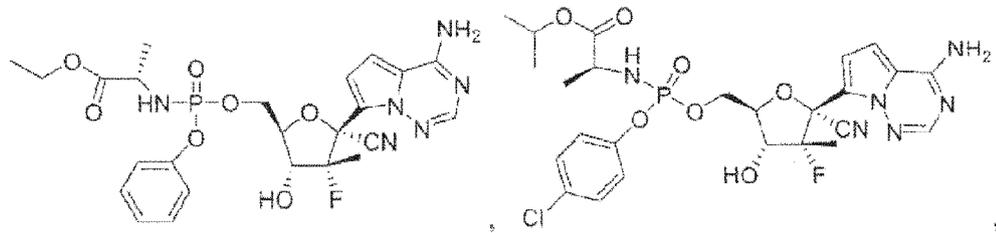
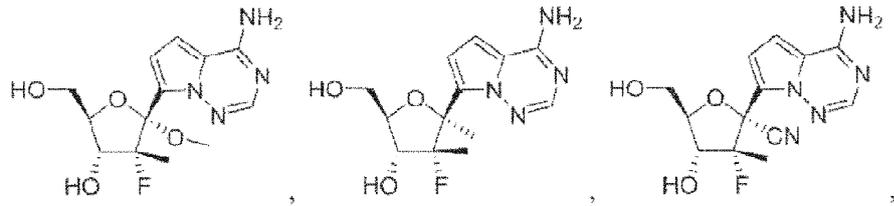
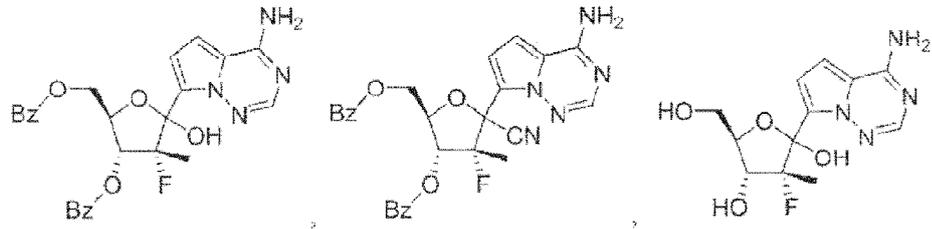
50 Cláusula 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-10 en el que R^7 es

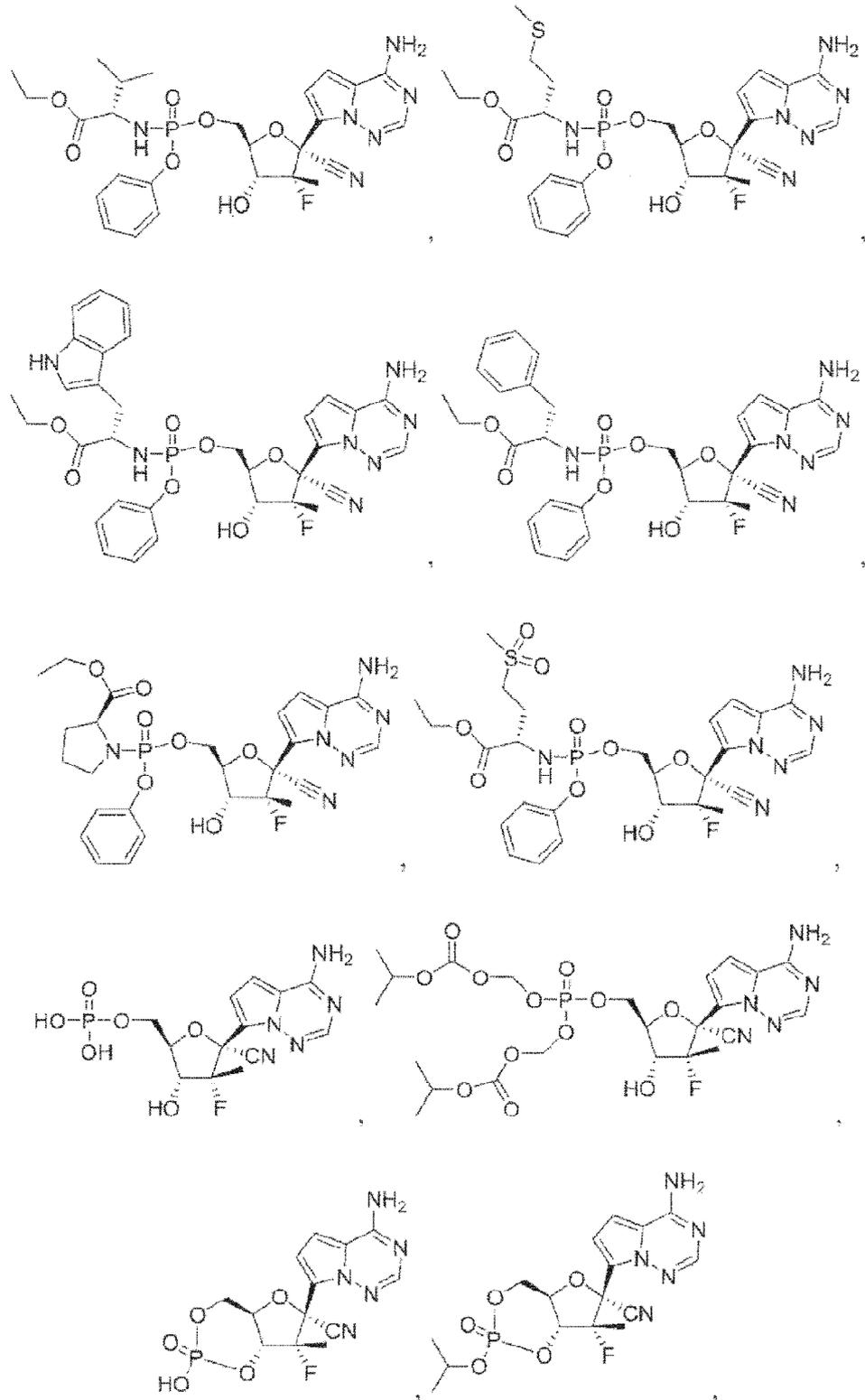


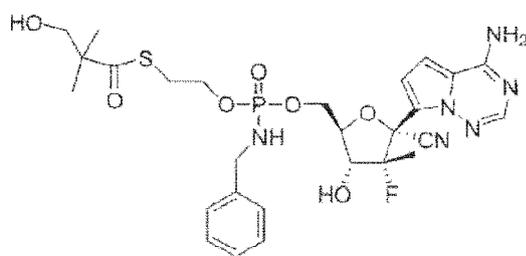
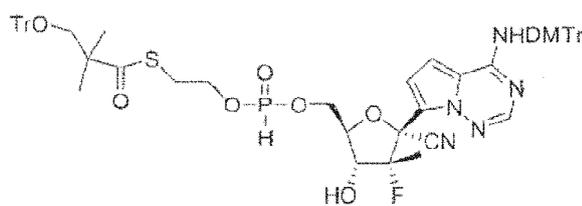
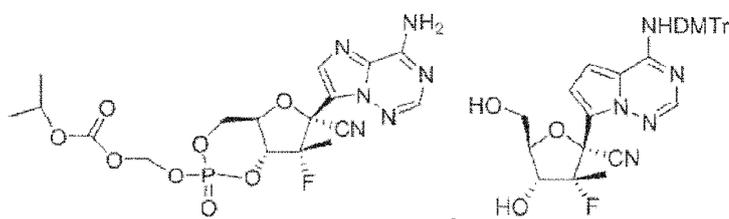
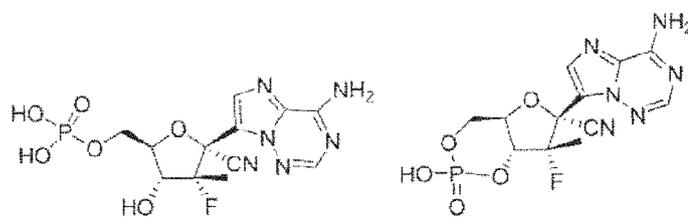
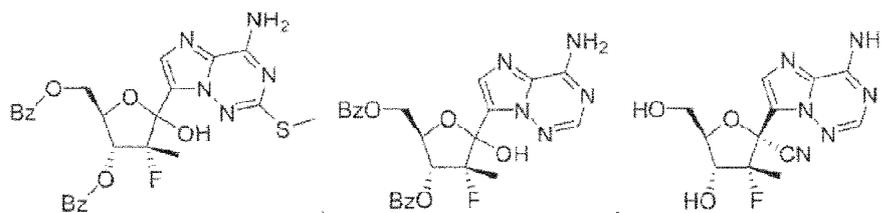
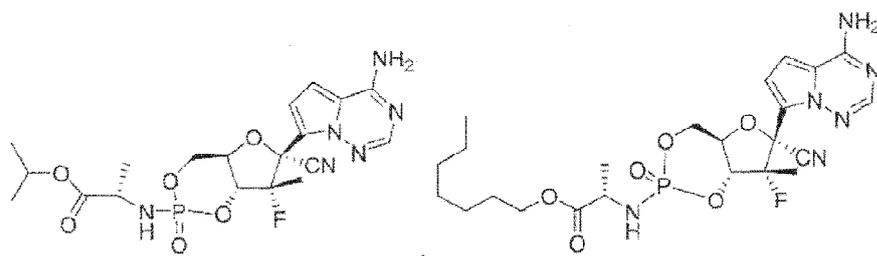
60 Cláusula 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-11, en donde R^1 es CH_3 .

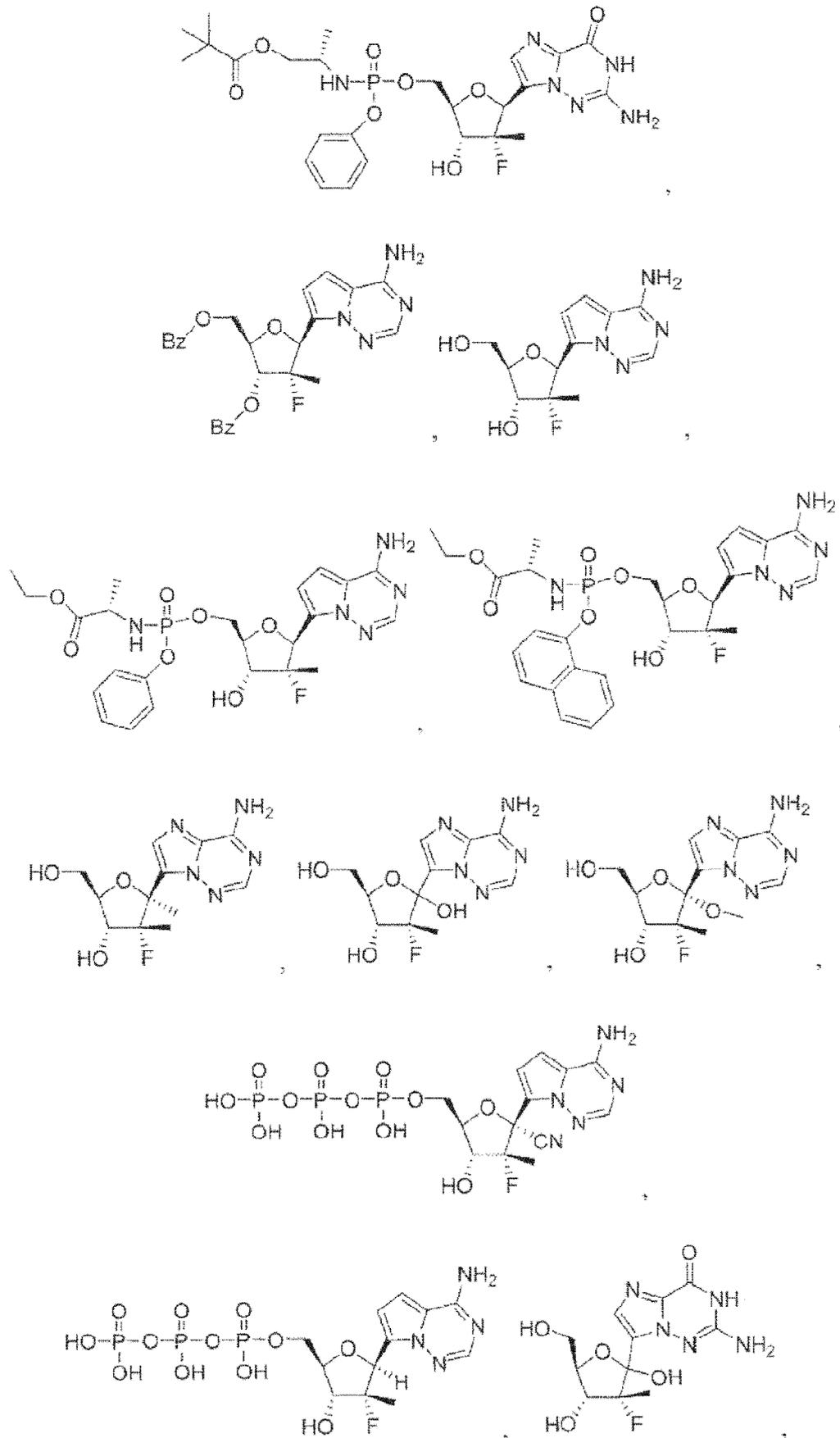
Cláusula 13. Un compuesto según la cláusula 1 que es

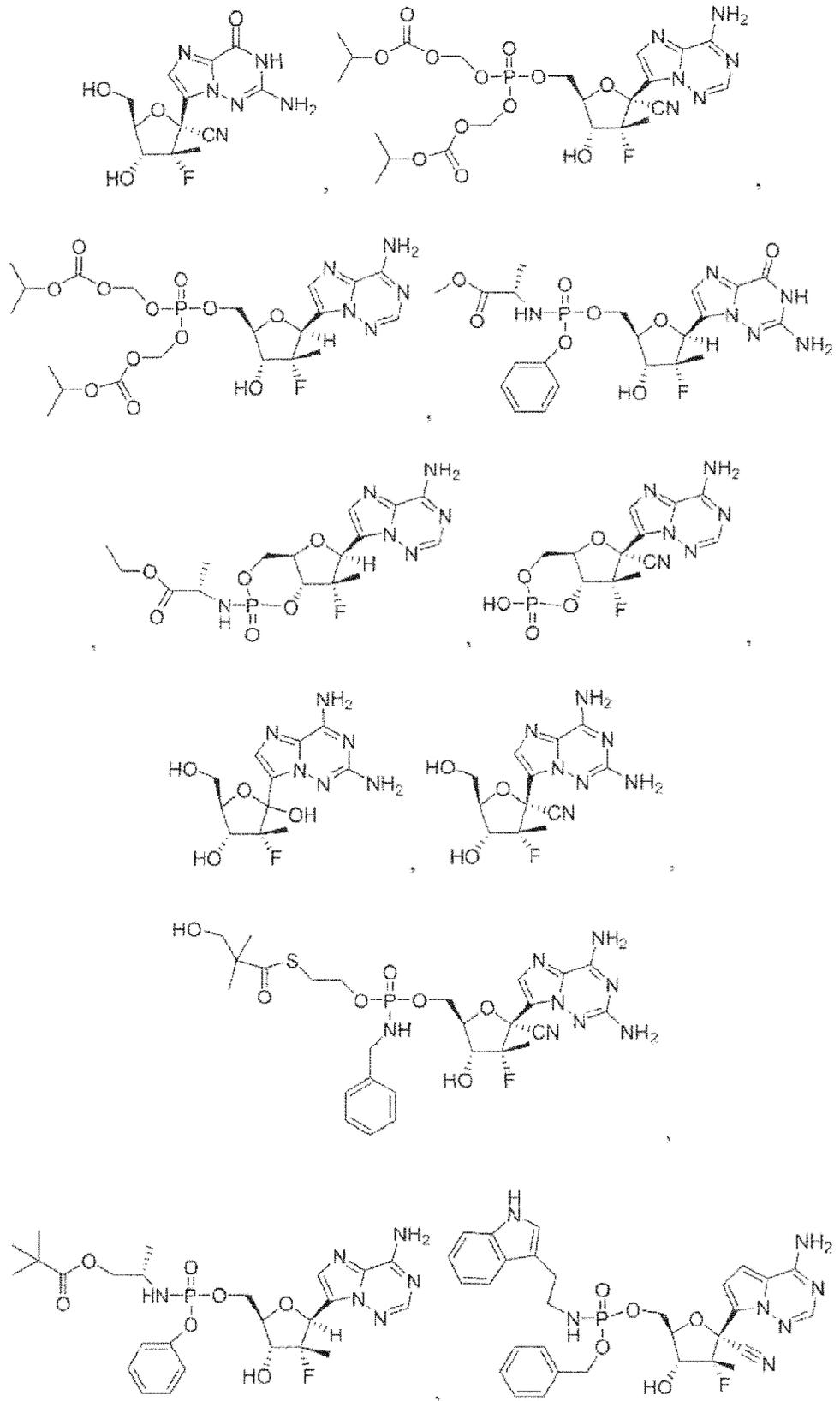










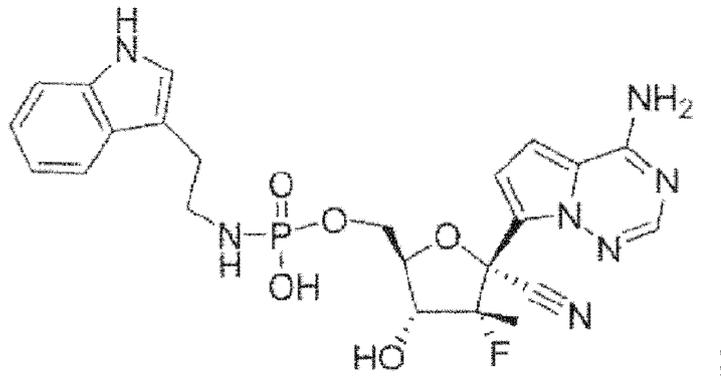


o

5

10

15



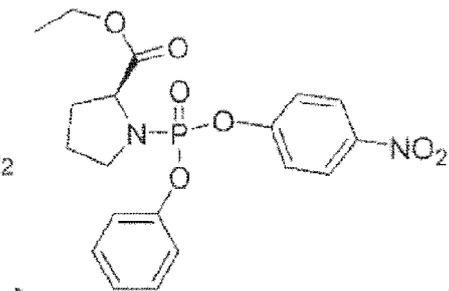
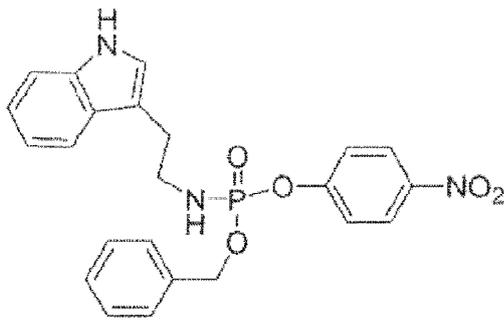
;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

Cláusula 14. Un compuesto útil para la preparación de un compuesto de Fórmula I seleccionado del grupo que consiste en

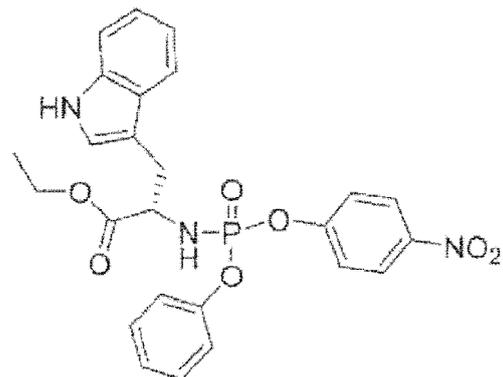
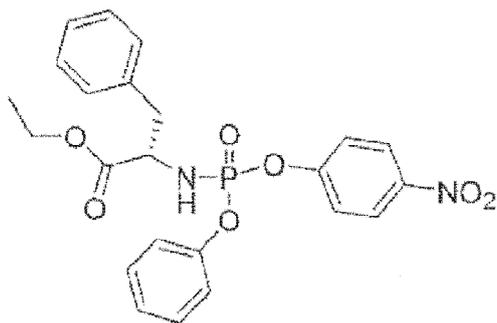
25



30

35

40



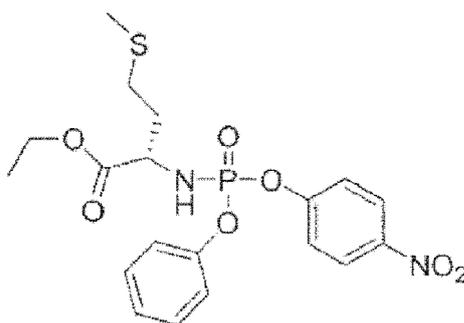
45

50

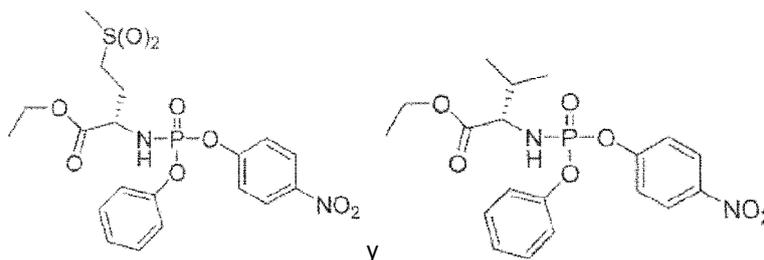
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



o sales o ésteres de los mismos.

Cláusula 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la cláusula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cláusula 16. La composición farmacéutica de la cláusula 15 que además comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotector, decarboxilasa de mevalonato antagonistas, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VHC NS5B polimerasa, inhibidores no nucleósidos de VHC NS5B polimerasa, inhibidores VHC NS5A, inhibidores de ciclofilina TLR-7, Inhibidores VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

Cláusula 17. Un método para tratar una infección por el virus Flaviviridae que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de la cláusula 1.

Cláusula 18. El método de la cláusula 17 en el que la infección viral es una infección por el virus de la hepatitis C.

Cláusula 19. El método de la cláusula 17 o 18 en el que la infección viral está causada por un mutante S282T del virus de la hepatitis C.

Cláusula 20. El método de cualquiera de las cláusulas 17-19 que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de la endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de polimerasa de VHC NSSB, inhibidores de VHC NS5A, 7 agonistas, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

Cláusula 21. Uso de un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-13 para el tratamiento de una infección por el virus Flaviviridae.

Cláusula 22. El uso de la cláusula 21 en donde la infección por el virus Flaviviridae es causada por el virus de la hepatitis C.

Cláusula 23. El uso de la cláusula 21 o 22 en donde la infección por el virus Flaviviridae es causada por un mutante S282T del virus de la hepatitis C.

Cláusula 24. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por el virus Flaviviridae, infección por el virus de la hepatitis C o mutante S282T de la infección por el virus de la hepatitis C.

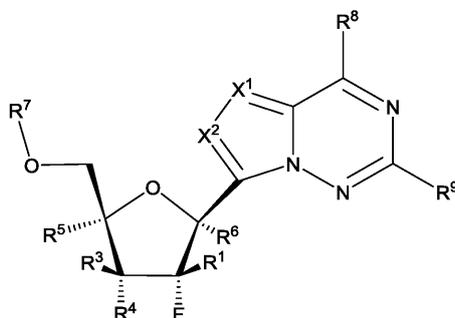
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:

5

10

15

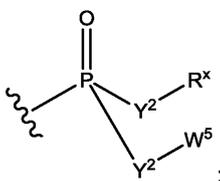


Formula II

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

- 25 R¹ es alquilo (C₁-C₈);
- R³ y R⁵ son cada uno H;
- R⁴ es OR^a;
- R⁶ es H, OR^a, CN o CH₃;
- cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo (C₁-C₈) alquilo, carbociclilo (C₄-C₈) carbociclilo, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;
- 30 R⁷ es

35

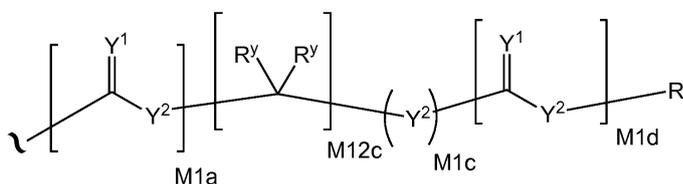


40

en donde W⁵ es fenilo o fenilo sustituido;
cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

45 cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:

50



55 en donde:

- 60 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
- M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
- cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, ⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR o W³; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;
- 65 cada Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;
- cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclo

C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;
 W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en
 el que W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

X₁ es C-R¹⁰ o N;

X₂ es C-R¹⁰;

cada R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -
 CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=S)_nR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈),
 alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), (C₄-C₈) carbociclilalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)N(C₁-C₈) alquilo, aril-alquilo (C₁-C₈) alquilo, OR¹¹ o
 SR¹¹;

cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO,
 CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)_nR¹¹R¹², -C(=S)_nR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹,
 OR¹¹ o SR¹¹;

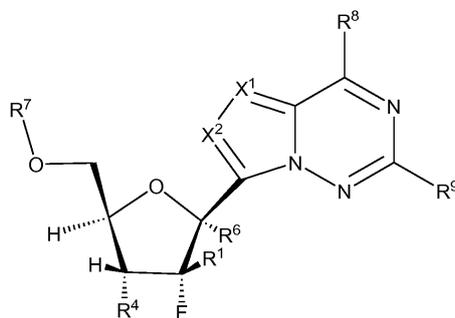
cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈),
 carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo
 (C₁-C₈), -S(O)N(C₁-C₈) alquilo o arilo (C₁-C₈) alquilo; o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que
 están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que cualquier átomo de carbono de
 dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a;

en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o aril (C₁-C₈) alquilo de cada R¹, R³, R⁴,
 R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃,
 N(R^a)₂ u OR^a; y en el que uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo
 (C₁-C₈) pueden reemplazarse opcionalmente con -O-, S- o -NR^a.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ es H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ es CN.

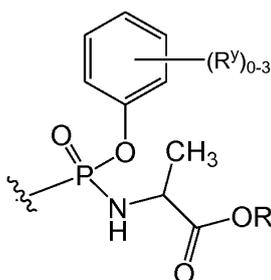
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto está
 representado por la Fórmula III:



Formula III

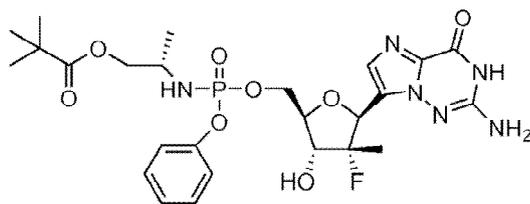
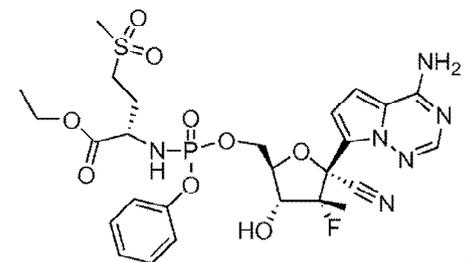
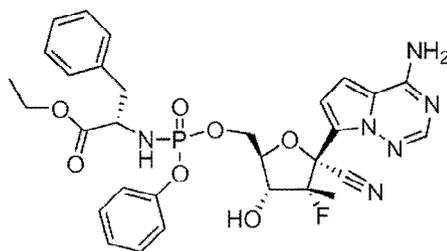
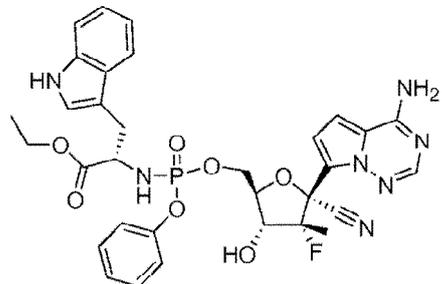
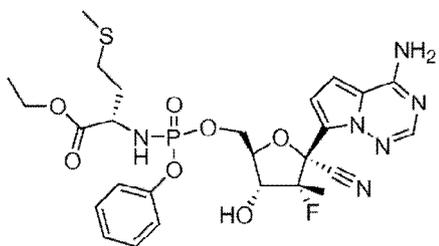
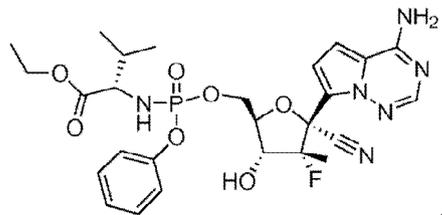
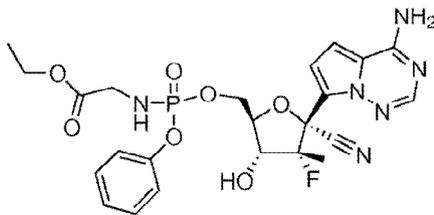
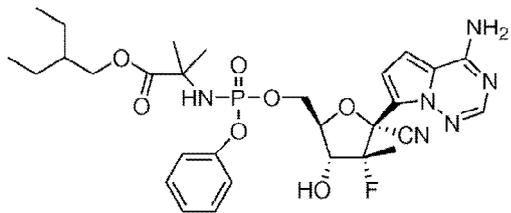
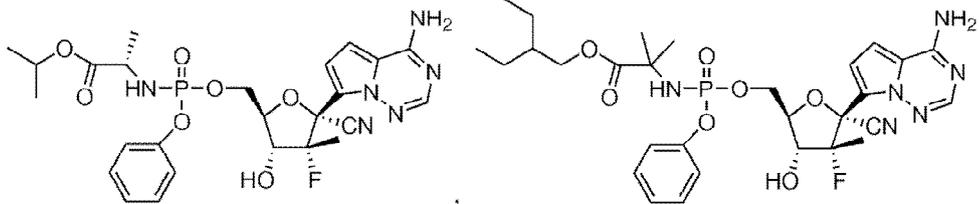
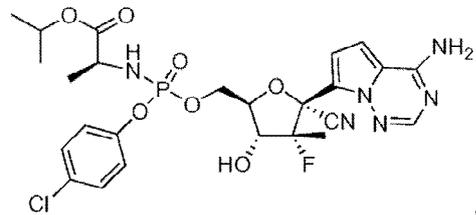
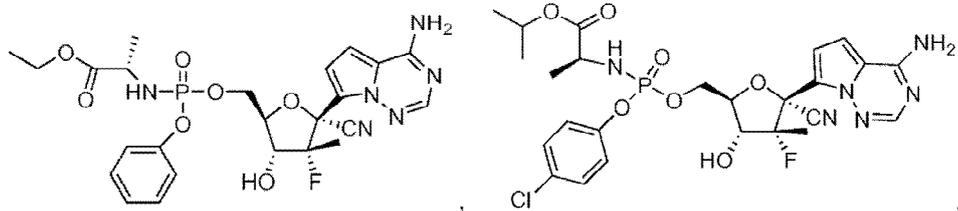
en donde R¹ es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁷ es



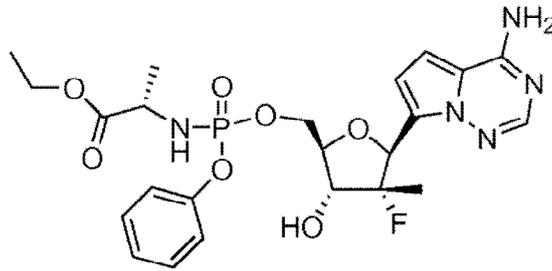
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, en el que R¹ es CH₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



5

10



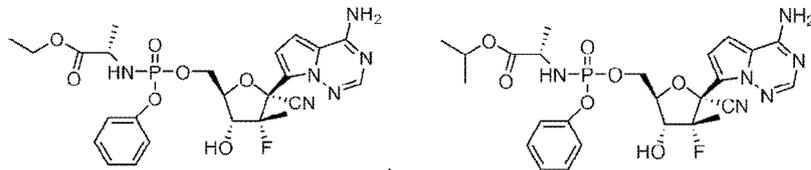
15

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

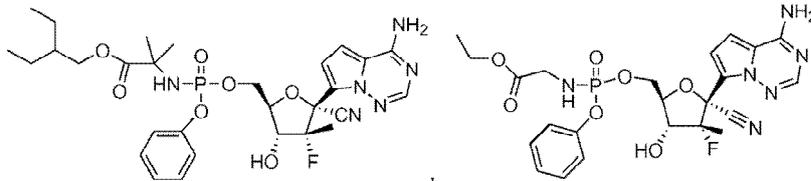
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es

20

25

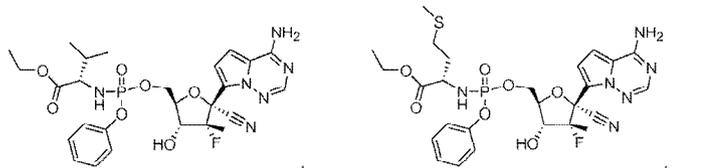


30

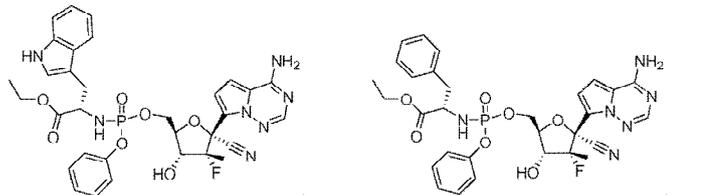


35

40

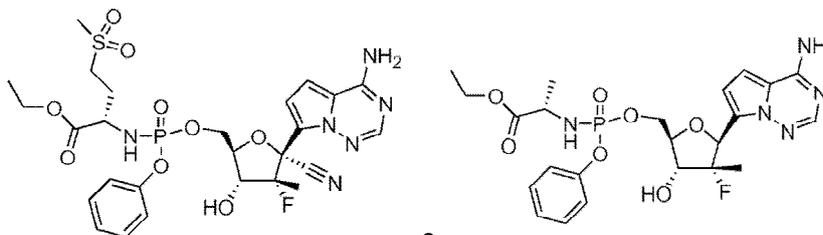


45



50

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de una infección por el virus del dengue.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus del dengue.

5 **11.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10