

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 175**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2015 PCT/US2015/041574**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16018697**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2015 E 15745083 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3174870**

54 Título: **Tieno [3,2-d]pirimidinas, furo[3,2,d]pirimidinas y pirrolo[3,2-d]pirimidinas útiles para el tratamiento de infecciones del virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

28.07.2014 US 201462029896 P

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

15.01.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CLARKE, MICHAEL O'NEIL, HANRAHAN;
MACKMAN, RICHARD, L. y
SIEGEL, DUSTIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 802 175 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

Tieno [3,2-d]pirimidinas, furo[3,2,d]pirimidinas y pirrolo[3,2-d]pirimidinas útiles para el tratamiento de infecciones del virus sincitial respiratorio

CAMPO

[0001] Proporcionados en este documento son compuestos sustituidos de tieno[3,2-d]pirimidina, furo[3,2-d]pirimidina, y pirrolo[3,2-d]pirimidina y formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones del virus *Pneumovirinae*, en particular incluyendo infecciones del virus sincitial respiratorio, y métodos e intermedios útiles para preparar los compuestos.

ANTECEDENTES

[0002] Virus *Pneumovirinae* son de sentido negativo, de cadena simple, virus de ARN que son responsables de muchas enfermedades prevalentes humanas y animales. La subfamilia de virus *Pneumovirinae* forma parte de la familia *Paramyxoviridae* e incluye el virus sincitial respiratorio humano (HRSV). Casi todos los niños habrán tenido una infección por HRSV antes de su segundo cumpleaños. El HRSV es la causa principal de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia y la niñez, con 0,5% a 2% de los infectados que requieren hospitalización. Las personas mayores y los adultos con enfermedad cardíaca, pulmonar crónica o inmunodeprimidos también tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por HRSV (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). Actualmente no se dispone de una vacuna para prevenir la infección por HRSV. El anticuerpo monoclonal palivizumab está disponible para la inmunoprofilaxis, pero su uso está restringido a los lactantes de alto riesgo, por ejemplo, prematuros o con enfermedades cardíacas o pulmonares congénitas, y el costo para el uso general a menudo es prohibitivo. En el documento WO 2012/040124 se describen nucleósidos de azido y análogos de nucleótidos útiles para tratar una infección por un paramixovirus que incluye infección por RSV. Además, el análogo de nucleósido ribavirina ha sido aprobado como el único agente antiviral para tratar infecciones por HRSV pero tiene una eficacia limitada. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias *anti-Pneumovirinae*.

[0003] Ejemplos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles para el tratamiento de infecciones virales se describen en US 2012/0009147 A1 (Cho et al.), US 2012/0020921 A1 (Cho et al.), WO 2008/089105 A2 (Babu et al.), WO 2008/141079 A1 (Babu et al.), WO 2009/132135 A1 (Butler et al.), WO 2010/002877 A2 (Francom), WO 2011/035231 A1 (Cho et al.), WO 2011/035250 A1 (Butler et al.), WO 2011/150288 A1 (Cho et al.), WO 2012/012465 (Cho et al.), WO 2012/012776 A1 (Mackman et al.), WO 2012/037038 (Clarke et al.), WO 2012/087596 A1 (Delaney et al.) y WO 2012/142075 A1 (Girijavallabhan et al.).

[0004] Sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes antivirales útiles en el tratamiento de infecciones virales *Paramyxoviridae*, incluyendo infecciones virales *Pneumovirinae*, tales como infecciones de HRSV, que son eficaces y que tienen perfiles de toxicidad aceptables.

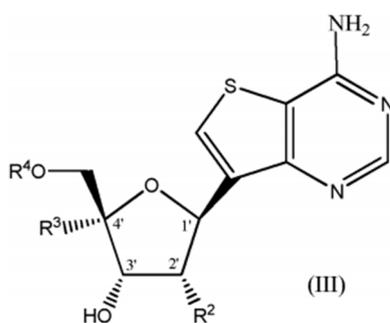
RESUMEN

[0005] Se proporcionan compuestos y formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por el *Pneumovirinae* familia de virus, incluyendo el tratamiento de infecciones causadas por virus sincitial respiratorio humano.

[0006] Se proporcionan compuestos como se definen en las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0007] Una forma de realización comprende un compuesto de Fórmula (III):

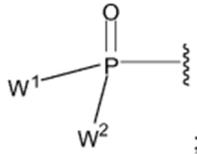


en donde:

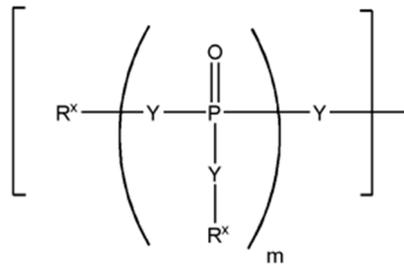
R² es F, Cl, OH, NH₂, CN, y N₃;

R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe; y

R⁴ es (a) un grupo de la fórmula:



en donde W¹ y W² son cada uno, independientemente, OH o un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

en donde:

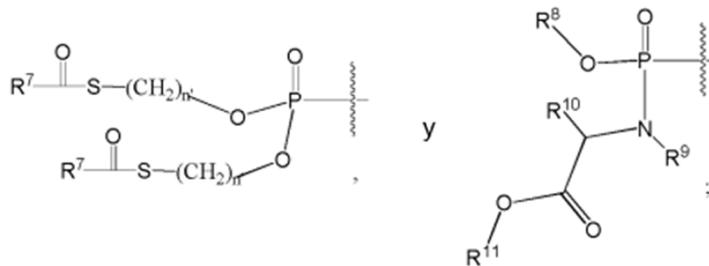
cada Y es independientemente un enlace u O;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^x es H, halógeno u OH;

o

(b) R⁴ se selecciona de:

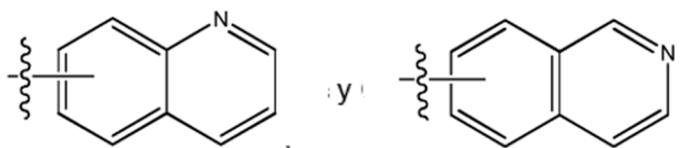


en donde:

n' se selecciona del grupo de 1, 2, 3 y 4;

R⁷ se selecciona del grupo de C₁-C₈ alquilo, -OC₁-C₈ alquilo, bencilo, -O-bencilo, -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, -OCH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, y CF₃;

R⁸ se selecciona del grupo de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,



10 R^9 se selecciona de H y CH_3 ;

R^{10} se selecciona entre H o C_1-C_6 alquilo;

R^{11} se selecciona de H, C_1-C_8 alquilo, bencilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo.

15 **[0008]** Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III) en la que R^2 es F, y R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III) en donde R^2 es Cl y R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III) en el que R^2 es OH y R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Todavía otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III) en el que R^2 es NH_2 y R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III) en el que R^2 es N_3 y R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0009]** Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es F, R^3 se selecciona del grupo de CN y N_3 , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es F, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo y CH_2OMe , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es F, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es F, R^3 se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es F, R^3 se selecciona del grupo de CH_2F , CHF_2 y CH_2Cl , y R^4 es como se define encima.

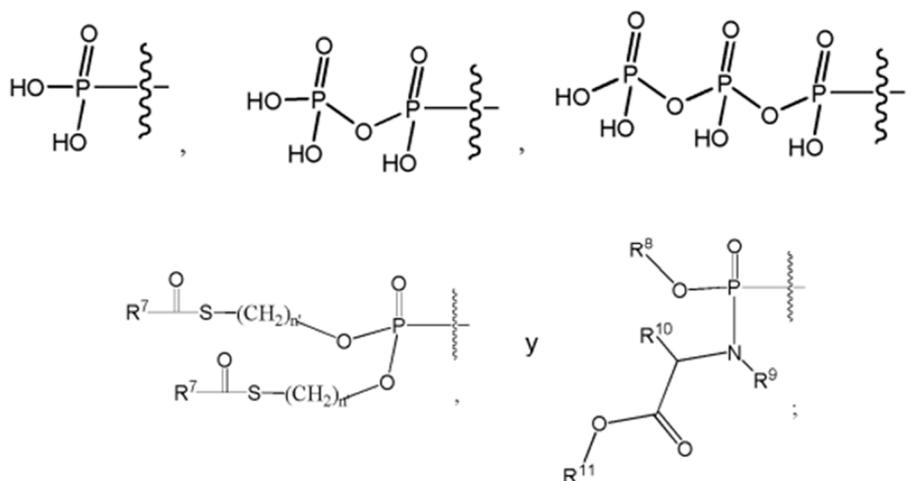
35 **[0010]** Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es Cl, R^3 se selecciona del grupo de CN y N_3 , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es Cl, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo y CH_2OMe , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es Cl, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es Cl, R^3 se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es Cl, R^3 se selecciona del grupo de CH_2F , CHF_2 y CH_2Cl , y R^4 es como se define encima.

45 **[0011]** Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es OH, R^3 se selecciona entre el grupo de CN y N_3 , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es OH, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo y CH_2OMe , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es OH, R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es OH, R^3 se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es OH, R^3 se selecciona del grupo de CH_2F , CHF_2 y CH_2Cl , y R^4 es como se define encima.

55 **[0012]** Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NH_2 , R^3 se selecciona del grupo de CN y N_3 , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NH_2 , R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo y CH_2OMe , y R^4 es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NH_2 , R^3 se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NH_2 , R^3 se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo, y R^4 es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NH_2 , R^3 se selecciona del grupo de CH_2F , CHF_2 y CH_2Cl , y R^4 es como se definió anteriormente.

[0013] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es N₃, R³ se selecciona del grupo de CN y N₃, y R⁴ es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es N₃, R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo y CH₂OMe, y R⁴ es como se definió anteriormente. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es N₃, R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo, y R⁴ es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es N₃, R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo, y R⁴ es como se definió anteriormente. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es N₃, R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl, y R⁴ es como se definió anteriormente.

[0014] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en el presente documento para un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hay una forma de realización adicional en donde R² y R³ son como se definen para el individuo del grupo o de realización y R⁴ se selecciona de:

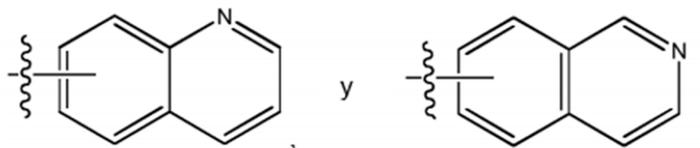


en donde:

n' se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

R⁷ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, -OC₁-C₈ alquilo, bencilo, -O-bencilo, -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, -O-CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, y CF₃;

R⁸ se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,

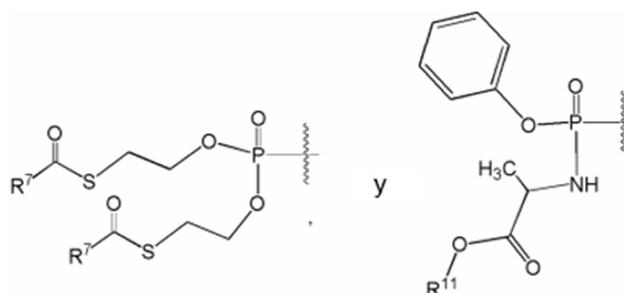
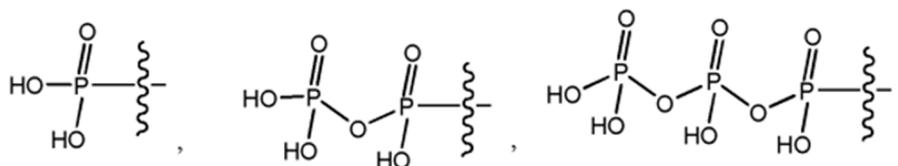


R⁹ se selecciona de H y CH₃;

R¹⁰ se selecciona entre H o C₁-C₆ alquilo;

R¹¹ se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo, bencilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo.

[0015] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en el presente documento para un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también hay una realización adicional en donde R² y R³ son como se definen para el grupo o realización individual y R⁴ se selecciona de:

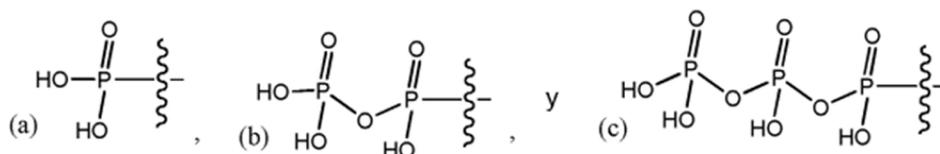


en donde:

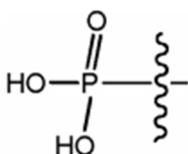
R⁷ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, -OC₁-C₈ alquilo, bencilo y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo; y

R¹¹ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, bencilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo.

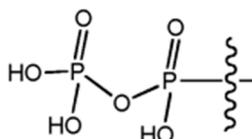
[0016] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en el presente documento para un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, existe también una realización adicional en donde R² y R³ son como se definen para el individuo grupo o modalidad y R⁴ se selecciona de:



[0017] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en la presente memoria para un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también hay una realización adicional en donde R² y R³ son como definido para el individuo del grupo o de realización y R⁴ es un grupo de la fórmula:

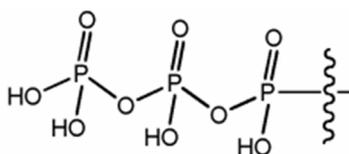


[0018] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en el presente documento para un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hay también una mayor realización en donde R² y R³ son como se definen para el individuo del grupo o de realización y R⁴ es un grupo de la fórmula:



[0019] Dentro de cada uno de los grupos y realizaciones descritos en este documento para un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hay también una forma de realización adicional en donde R² y R³ son como se definen para el individuo del grupo o realización y R⁴ es un grupo de la fórmula:

5

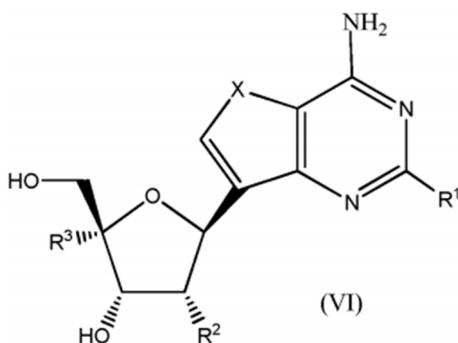


[0020] También se proporciona un compuesto de fórmula (VI):

10

15

20



25 en donde:

X se selecciona del grupo de O, S y NH;

R¹ se selecciona entre el grupo de H, CH₃, F, Cl, y NH₂;

R² se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃; y

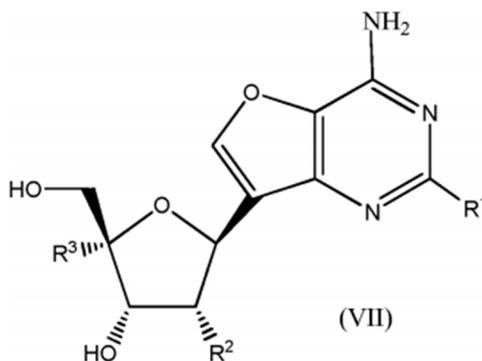
30 R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] También se proporciona un compuesto de Fórmula (VII):

35

40

45



50

en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo de H, CH₃, F, Cl, y NH₂;

R² se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃; y

55 R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe;

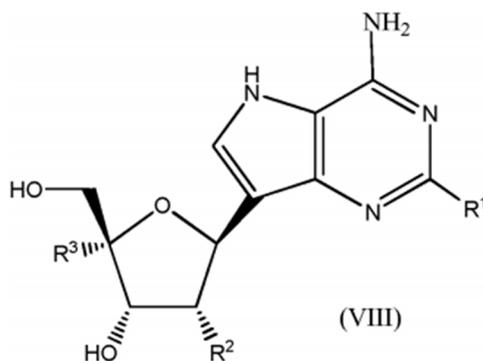
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 [0022] También se proporciona un compuesto de Fórmula (VIII):

5

10

15



en donde:

- R¹ se selecciona entre el grupo de H, CH₃, F, Cl, y NH₂;
 R² se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃; y
 R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe;

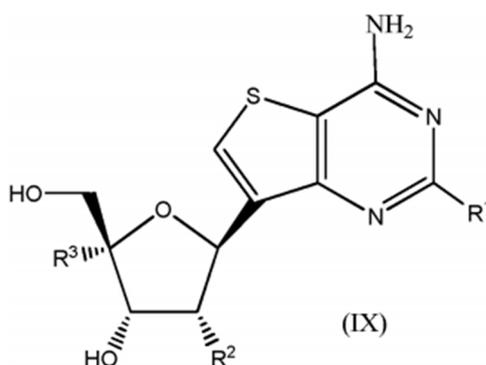
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0023] También se proporciona un compuesto de Fórmula (IX):

30

35

40



en donde:

- R¹ se selecciona entre el grupo de H, CH₃, F, Cl, y NH₂;
 R² se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃; y
 R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0024] Una forma de realización comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es H y R² y R³ son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es F y R² y R³ son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es Cl y R² y R³ son como se definieron anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es NH₂ y R² y R³ son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0025] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es H, R² es F, y R³ es como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es H, R² es Cl y R³ es como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es H, R² es OH y R³ es como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Todavía otra forma de realización comprende un compuesto de Fórmula (IX) en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ es como se define anteriormente, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (V) en donde R¹ es H, R² es N₃ y R³ es como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [0026] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es F, y R³ se selecciona del grupo de CN y N₃. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es F y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂SMe y CH₂OMe. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es F y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es F y R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es F y R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

15 [0027] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es Cl, y R³ se selecciona del grupo de CN y N₃. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es Cl y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂SMe y CH₂OMe. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es Cl y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es Cl y R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es Cl y R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

25 [0028] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es OH y R³ se selecciona del grupo de CN y N₃. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es OH y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂SMe y CH₂OMe. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es OH y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es OH y R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es OH, y R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

35 [0029] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ se selecciona del grupo de CN y N₃. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂SMe y CH₂OMe. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo y propilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es NH₂, y R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

45 [0030] Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es N₃, y R³ se selecciona del grupo de CN y N₃. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es N₃, y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂SMe y CH₂OMe. Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es N₃, y R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, y propilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es N₃, y R³ se selecciona del grupo de vinilo, propenilo y etinilo. Otra realización comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, R² es N₃, y R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

55 [0031] Los términos halo y halógeno se refieren a átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl, Br, y I. "Azido" se refiere a un grupo azida, es decir, el grupo -N₃. El término "n" como se usa en este documento se refiere a un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20.

60 [0032] El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un alquilo como se define en este documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno están cada uno sustituidos por un halo sustituyente. Por ejemplo, un (C₁-C₆) haloalquilo es un (C₁-C₆) alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal rango incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo t para completar la halogenación del grupo alquilo.

65 [0033] El término "(C_{1-n})haloalquilo", como se usa en el presente documento, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se define anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno por un

sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilo (C_{1-n}), en donde n es 2 incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo. Tales grupos pueden describirse también basado en el halógeno relevante como grupos "(C_{1-n})cloroalquilo", "(C_{1-n})bromoalquilo", o "(C_{1-n})fluoroalquilo".

[0034] El término "(C_{1-n})alquilo", como se usa en el presente documento, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar radicales de alquilo acíclico de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbón. "(C_{1-8})alquilo" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), pentilo, hexilo, heptilo, y octilo. La abreviatura Me denota un grupo metilo; Et denota un grupo etilo, Pr denota un grupo propilo, iPr denota un grupo 1-metiletilo, Bu denota un grupo butilo y tBu denota un grupo 1,1-dimetiletilo.

[0035] El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios, o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_{20}) alquilo), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_{10}) alquilo), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_8) alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_6) alquilo). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados. a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metilo-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetilo-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) y octilo ($-(CH_2)_7CH_3$). "Alquilo" también se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_{10}) alquilo), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C_1 - C_6) alquilo) o 1-3 de carbono átomos (es decir, (C_1 - C_3) alquilo). Radicales alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etilo ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propilo ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propilo ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares.

[0036] "Alqueno" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace carbono-carbono, doble enlace sp^2 . Por ejemplo, un grupo alqueno que puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_{20} alqueno), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_8 alqueno), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_6 alqueno). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

[0037] El término "(C_{2-n}) alqueno", como se usa en el presente documento, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, se entiende que significa un radical acíclico insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un doble enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo y 1-butenilo. A menos que se especifique lo contrario, se entiende que el término "(C_{2-n}) alqueno" abarca los estereoisómeros individuales cuando sea posible, incluidos, entre otros, los isómeros (*E*) y (*Z*), y sus mezclas. Cuando un grupo alqueno (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de otro modo llevaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de modo que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocen los expertos en la materia.

[0038] "Alquino" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace carbono-carbono, triple enlace *sp*. Por ejemplo, un grupo alquino que puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_{20} alquino), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_8 alquino), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C_2 - C_6 alquino). Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$), y similares.

[0039] El término "(C_{2-n}) alquino", como se usa en el presente documento, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, se entiende que significa un radical acíclico insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un triple enlace. Los ejemplos de tales radicales en los que n es 4 incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Cuando un grupo alquino (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de otro modo llevaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de modo que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocen los expertos en la materia.

[0040] El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un único anillo aromático o un anillo bicíclico o multicíclico. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12

átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo o un radical bicíclico o multicíclico fusionado en orto que tiene aproximadamente 9 a 14 átomos en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, un arilo fusionado a uno o más arilo o carbociclo). Dichos anillos bicíclicos o multicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del anillo bicíclico o multicíclico. Debe entenderse que el punto de unión de un radical bicíclico o multicíclico, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluyendo una porción arilo o carbociclo del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no están limitados a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

[0041] "Arilo" incluye un monocíclico de hidrocarburo aromático o un anillo bicíclico que tiene fromsix a 10 átomos de carbono en el anillo, que incluyen anillos de fenilo y naftilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen un anillo monocíclico o bicíclico de hidrocarburo aromático que tiene de seis a 10 átomos de carbono en el anillo, incluidos anillos de fenilo y naftilo, que incluyen anillos 1-naftilo, 2-naftilo, así como un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que pueden fusionarse adicionalmente a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado, que incluye anillos indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo, con cada uno de los anillos arilo sustituido por 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃.

[0042] "Aralalquilo" se refiere a un radical tal como se define en este documento alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un carbono átomo se reemplaza con un radical arilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto arilo-alquilo). El grupo alquilo del "aralalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilo (C₁-C₆) alquilo). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

[0043] El término "arilo-(C_{1-n})alquilo" como se usa en el presente documento, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como definido anteriormente, que en sí mismo está sustituido con un radical arilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de arilo-(C_{1-n}) alquilo- incluyen, pero no se limitan a, fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. Cuando un grupo arilo-(C_{1-n}) alquilo- está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos al arilo o a la porción alquilo del mismo o a ambos, a menos que se especifique lo contrario, de modo que la sustitución dé lugar a un compuesto químico estable, tal como lo reconocen los expertos en la materia.

[0044] Los ejemplos de "arilalquilo" usados en el presente documento se refieren a un resto de la fórmula -(CH₂)_q-Y, en donde q es un número entero seleccionado independientemente en cada caso de 1, 2, 3, 4, 5 o 6, e "Y" es un anillo de fenilo o naftilo, cada uno sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y -CF₃.

[0045] El término "heterociclo" son sinónimos y se refiere a anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados, saturados o parcialmente insaturados que tienen, a menos que se indique lo contrario, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de anillo en donde 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S y todos los átomos del anillo restantes son C. En una realización, el grupo heterocíclico tiene 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo en donde 1, 2 o 3 átomos en el anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S. En todas las realizaciones en las que el grupo heterocíclico incluye 2 o más heteroátomos (N, O y S), los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. En todas las realizaciones en las que el compuesto incluye 2 o más grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, azufre oxidado tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, oxindolilo, indolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzopiranilo, purinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianftalenilo y similares. Los grupos heterocíclicos pueden unirse a través de cualquier anillo de carbono o heteroátomo de anillo disponible, como N. Cada "grupo heterocíclico", "anillo heterocíclico" o "heterociclo" puede estar sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y -CF₃.

[0046] El término cicloalquilo se refiere a un grupo alifático cíclico. Los grupos cicloalquilo en la presente memoria pueden ser referenciados por el número de átomos de carbono en su anillo, tal como "C₃-C₄ cicloalquilo" se refiere a un anillo cicloalquilo con 3 o 4 átomos del anillo de carbono o "C₃-C₆ cicloalquilo" indicando un anillo de cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo, es decir, un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o ciclohexilo.

[0047] El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene 3 a 8 átomos de carbono como un monociclo o un sistema de anillo multicíclico. En una realización, el carbociclo es un monociclo que comprende 3-6 carbonos en

anillo (es decir, (C₃-C₆)carbociclo). El carbociclo incluye carbociclos multicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo, siempre que el anillo individual más grande de un carbociclo multicíclico sea de 7 átomos de carbono. El término "carbociclo espiro-bicíclico" se refiere a un sistema de anillo bicíclico de carbociclo en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a un solo átomo de carbono (por ejemplo, espiropentano, espiro[4,5]decano, espiro[4,5]decano, etc.). El término "carbociclo bicíclico fusionado" se refiere a un sistema de anillo bicíclico de carbociclo en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos átomos de carbono adyacentes tales como un biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] (por ejemplo, decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano). El término "carbociclo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo bicíclico de carbociclo en donde los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos carbonos no adyacentes (por ejemplo, norbomano, biciclo[2.2.2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbocicli" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexa-1,3-dienilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, ciclohepta-1,4-dienilo, ciclooctilo y ciclooctenilo.

[0048] Cada grupo carbocicli puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y -CF₃.

[0049] El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un único anillo aromático o un anillo condensado múltiple. El término incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Dichos anillos incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, puede fusionarse con uno o más heteroarilos (por ejemplo, naftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (por ejemplo, indazolilo) para formar un anillo condensado múltiple. Dichos anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en las porciones de carbociclo del anillo condensado. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo condensado múltiple de heteroarilo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluyendo una porción del anillo heteroarilo, arilo o carbociclo. Los heteroarilos ejemplares incluyen pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo y tianofenilo.

[0050] Cada grupo heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y -CF₃.

[0051] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical como heteroarilo descrito aquí (es decir, un resto heteroarilo-alquilo-). El grupo alquilo del "heteroarilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heteroarilo (C₁-C₆) alquilo). Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a heteroarilo-CH₂-, heteroarilo-CH(CH₃)-, heteroarilo-CH₂CH₂-, 2-(heteroarilo)etan-1-ilo, y similares, en donde la porción "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heteroarilo se puede unir a la porción alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heteroarilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, heteroarilos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., azufre de 6 miembros, oxígeno y/o nitrógeno que contiene heteroarilos tales piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

[0052] El anillo heteroarilo de cada uno de es el grupo heteroarilalquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alquilo), -N(C₁-C₆ alquilo)₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y -CF₃.

[0053] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se destina a representar formas no marcadas como formas así como marcadas isotópicamente de los compuestos, o sales de los mismos. Los compuestos marcados isotópicamente o sus sales tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ²H (deuterio, D), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹²⁵I. Diversos compuestos marcados isotópicamente o sus sales de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C se incorporan. Dichos compuestos marcados isotópicamente o sus sales pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de un

solo fotón (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en tratamiento radiactivo de sujetos (p. ej. humanos).

[0054] La divulgación también incluye los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono es/son reemplazado(s) por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden exhibir una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media del compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0055] El deuterio etiquetado o compuestos terapéuticos sustituidos de la divulgación puede haber mejorado propiedades DMPK (metabolismo fármaco y farmacocinética), relativas a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0056] La concentración de un isótopo más pesado tal, específicamente deuterio, puede ser definido por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos o sales de los mismos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) está destinado a representar deuterio.

Formulaciones farmacéuticas

[0057] También se proporciona en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), y los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0058] Los compuestos en el presente documento se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que serán seleccionados en acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a ser administradas por otra vía que no sea la administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los establecidos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmtilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

[0059] Si bien es posible que los ingredientes activos para ser administrados solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales como se discute aquí. El (los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) para su receptor.

[0060] Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación 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). Dichos métodos incluyen el paso 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 vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto.

[0061] Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o 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.

[0062] Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y, opcionalmente, formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de las mismas.

[0063] Para las infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente activo en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluidos los ingredientes activos 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 del 0,5 al 10% p/p. Cuando se formula en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0064] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido 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 tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0065] La fase oleosa de las emulsiones puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Mientras que la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como un 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 hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

[0066] Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

[0067] La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, no manchable y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Cadena lineal o ramificada, ésteres de alquilo mono o dibásicos 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 combinación de cadena ramificada pueden usarse ésteres conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

[0068] Las formulaciones farmacéuticas en el presente documento comprenden una combinación 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 pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuadas 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 alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0069] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde 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 de aceite, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

5 **[0070]** Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes como un fosfatido natural (por ejemplo, lecitina),
10 un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidrido (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

15 **[0071]** Las suspensiones de aceite se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los establecidos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 **[0072]** Los polvos dispersables y gránulos adecuados para 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 y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

25 **[0073]** Las composiciones farmacéuticas 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 parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres con óxido de etileno, como el monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener
30 agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

35 **[0074]** Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de preparaciones inyectables o intravenosas estériles, tales como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable o intravenosa estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables
40 que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también pueden usarse en la preparación de inyectables.

45 **[0075]** La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosis única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición
50 farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

55 **[0076]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos 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.

60 **[0077]** Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo con sabor, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente

activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

5 [0078] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

10 [0079] 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 paso nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar 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 compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Pneumovirinae* como se describe a continuación.

15 [0080] Otra forma de realización proporciona una composición nueva, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible inhalable que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuado para el tratamiento de infecciones *Pneumovirinae* y bronquiolitis potencialmente asociada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales de ácido inorgánico que incluyen sales de hidrocloruro, bromhidrato, sulfato o fosfato, ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferiblemente, la formulación inhalable se administra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 μm . Preferiblemente, el compuesto de la invención está formulado para la administración de aerosol usando un nebulizador, un inhalador de dosis medida presurizada (pMDI) o un inhalador de polvo seco (DPI).

25 [0081] Los ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen atomización, jet, ultrasónica, presión, placa porosa de vibración, o nebulizadores equivalentes incluyendo aquellos nebulizadores que utilizan la tecnología de suministro de aerosol adaptativo (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supl 1, S1-S10). Un nebulizador de chorro utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución bajo presión a través de pequeños poros para generar gotas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibratoria utiliza una vibración rápida para cortar una corriente de líquido en tamaños de gota apropiados.

35 [0082] En una realización preferida, la formulación para la nebulización se entrega al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un MMAD predominantemente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm usando un nebulizador capaz de aerosolizar la formulación del compuesto de la invención en partículas del MMAD requerido. Para ser óptimamente terapéuticamente efectivo y evitar los efectos secundarios sistémicos y de las vías respiratorias superiores, la mayoría de las partículas en aerosol no deben tener un MMAD mayor de aproximadamente 5 μm . Si un aerosol contiene una gran cantidad de partículas con un MMAD mayor de 5 μm , las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores disminuyendo la cantidad de fármaco entregado al sitio de inflamación y broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es menor que aproximadamente 1 μm , entonces las partículas tienden a permanecer suspendidas en el aire inhalado y posteriormente se exhalan durante el vencimiento.

45 [0083] Cuando se formula y administra de acuerdo con el método del presente documento, la formulación de aerosol para la nebulización suministra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención al sitio de infección *Pneumovirinae* suficiente para tratar la infección *Pneumovirinae*. La cantidad de fármaco administrado debe ajustarse para reflejar la eficacia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención. En una realización preferida, una combinación de la formulación de aerosol acuoso con la placa porosa de atomización, chorro, presurizado, vibrante o nebulizador ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, aproximadamente, al menos, 20, hasta aproximadamente 90%, típicamente aproximadamente 70% suministro de la dosis administrada del compuesto de la invención a las vías respiratorias. En una realización preferida, se administra al menos aproximadamente 30 a aproximadamente 50% del compuesto activo. Más preferiblemente, se administra aproximadamente 70 a aproximadamente 90% del compuesto activo.

55 [0084] En otra realización, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se entrega como un polvo inhalable seco. Los compuestos se administran endobronquialmente como una formulación de polvo seco para administrar eficazmente partículas finas de compuesto en el espacio endobronquial usando polvo seco o inhaladores de dosis medida. Para la entrega por DPI, el compuesto de la invención se procesa en partículas con, predominantemente, MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm mediante secado por pulverización de fresado, procesamiento de fluido crítico, o precipitación de la solución. Fresado de medios, fresado de chorro y dispositivos de secado por pulverización y procedimientos capaces de producir los tamaños de partícula con un MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm son bien conocidos en la técnica. En una realización, se añaden excipientes al compuesto de la invención antes de procesarlos en partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas del fármaco, por ejemplo, usando lactosa como excipiente.

5 [0085] Determinaciones del tamaño de partícula se realizan mediante dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un impactador de cascada Anderson de etapas múltiples u otro método adecuado, como los citados específicamente en el Capítulo 601 de la Farmacopea de los EE.UU. Como dispositivos caracterizadores de aerosoles dentro de inhaladores de dosis medida y polvo seco.

10 [0086] En otra realización preferida, un compuesto de la invención se suministra como un polvo seco usando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco o en otros dispositivos de dispersión de polvo seco. Ejemplos no limitativos de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los descritos en los documentos US5.458.135; US5.740.794; US5775320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; US4.667.668; US4.805.811 y US5.388.572. Hay dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medición en donde se coloca un depósito para el medicamento dentro del documento el dispositivo y el paciente agrega una dosis del medicamento en la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido de fábrica en donde cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en pequeñas partículas de MMAD desde 1 µm hasta aproximadamente 5 µm y, a menudo, implican la formulación conjunta con partículas de excipiente más grandes, como por ejemplo, lactosa. El polvo de fármaco se coloca en la cámara de inhalación (ya sea por dosificación del dispositivo o por rotura de una dosis medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y dentro de la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la ruta del polvo hacen que los agregados del fármaco excipiente se descompongan, y la masa de las partículas de excipiente grandes causa su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas más pequeñas del fármaco se depositan profundamente en los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco como se describe aquí, en donde el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquier excipiente, está predominantemente en el rango de 1 µm a aproximadamente 5 µm.

20 [0087] En otra realización, un compuesto de la invención se suministra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medida incluyen los descritos en los documentos US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361306 y US6.116.234. En realizaciones preferidas, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en donde el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquier excipiente, está predominantemente en el rango de aproximadamente 1-5 µm.

30 [0088] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

35 [0089] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

40 [0090] Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se menciona anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

45 [0091] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 [0092] Se proporcionan además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

55 [0093] Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

60 [0094] Los compuestos en el presente documento se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como principio activo un ingrediente o más de los compuestos ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir menos frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

[0095] La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, el método de entrega, y la formulación farmacéutica, y será determinado por el clínico utilizando estudios convencionales de aumento de dosis. 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 0,01 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.

Vías de administración

[0096] Uno o más de los compuestos (en el presente documento denominados ingredientes activos) se administran por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos en este documento es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

[0097] Las composiciones también se utilizan en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de infecciones por el virus *Pneumovirinae*, preferiblemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por el virus *Pneumovirinae*, particularmente infecciones por el virus sincitial respiratorio. Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (también conocido como RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 y sus mezclas.

[0098] Muchas de las infecciones de los virus *Pneumovirinae* son las infecciones respiratorias. Por lo tanto, se pueden usar terapias activas adicionales usadas para tratar síntomas respiratorios y secuelas de infección en combinación con los compuestos de la invención. Los agentes adicionales se administran preferiblemente por vía oral o por inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de infecciones respiratorias virales incluyen, pero no se limitan a broncodilatadores y corticosteroides.

[0099] Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como una terapia de asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo el tratamiento más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción no es aún completamente entendido (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales están asociadas con profundos efectos secundarios indeseables, como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todo lo cual limita su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, décima edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar medicamentos esteroides directamente al sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (SCI) se han desarrollado para mitigar los efectos adversos graves de los esteroides orales. Ejemplos no limitantes de corticosteroides que pueden usarse en combinaciones con los compuestos de la invención son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetona de triamcinolona, beta-metasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetona de fluocinolona, flunisolida, fluocortina-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0100] Otros agentes antiinflamatorios que funcionan mediante mecanismos de cascada antiinflamatorios también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Aplicando "moduladores de la transducción de señales antiinflamatorias" (en este texto denominado AISTM), como inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. PDE-4, PDE-5 o PDE-7 específicos), inhibidores del factor de transcripción (p. ej., bloqueando NFκB a través de la inhibición de IKK) o inhibidores de la quinasa (p. ej., el bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desactivar la inflamación, ya que estas pequeñas moléculas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares comunes, esas vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (ver revisión de PJ Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-1-isobutilo-1H-indazol-6-carboxílico (2-dimetilamino-etilo)-amida (inhibidor de la mapa quinasa P38 ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-ilo)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilo)-2-fenilo-etilo]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinilo)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonilo)amino]-1-dibenzofuranocarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-dicloro-piridin-4-ilo)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-ilo]-2-oxo-acetamida (inhibidor PDE-4 AWD 12-281); (3,5-

dicloro-1-oxi-piridin-4-ilo)-amida del ácido 8-metoxi-2-trifluorometilo-quinolina-5-carboxílico (inhibidor de la PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenilo)-2-(4-metanosulfino-fenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenilo)-1-(3-fenilo-propilo)-5-piridin-4-ilo-1H-imidazol-2-ilo]-but-3-in-1-ol (Inhibidor de P38 RWJ-67657); ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo)-ciclohexanocarboxílico 2-dietilamino-etilo éster (profármaco 2-dietilo-etilo éster de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenilo)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilo-propoxi)-quinazolin-4-ilo]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetilo)-N-[4-metilo-3-(4-piridin-3-ilo-pirimidina-2-ilamino)-fenilo]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

[0101] Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas de β 2-adrenoreceptor inhalados tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de la invención también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.

[0102] Las combinaciones de broncodilatadores agonistas de β 2-adrenoreceptor inhalados tales como formoterol o salmeterol con ICS también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estas combinaciones de ICS y agonista de los receptores β 2-adrenoreceptores junto con los compuestos de la invención también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.

[0103] Para el tratamiento o la profilaxis de la broncoconstricción pulmonar, los anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, entre otros, antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han demostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-[4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenilo)-propionilo]-pirrolidina-2-carbonilo]-pirrolidina-2-carboxílico (1-metilo-piperidin-4-ilmetilo)-amida; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenilo-propionilo]-8-isopropilo-8-metilo-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano (ipratropio-N,N-dietilglicinato); ácido 1-ciclohexilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo éster (solifenacina); ácido 2-hidroximetilo-4-metanosulfino-2-fenilo-butírico 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo éster (revatropato); 2-[1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo)-etilo]-pirrolidin-3-ilo]-2,2-difenilacetamida (darifenacina); 4-azepan-1-ilo-2,2-difenilo-butiramida (buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenilo-propionilo]-9-etilo-9-metilo-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.02.4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-ilo-acetoxi]-9,9-dimetilo-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.02.4]nonano (tiotropio-N,N-dietilglicinato); ácido dimetilamino-acético 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropilo)-4-metilo-fenilo éster (Tolterodina-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluorofenilo)-2-oxo-imidazolidin-1-ilo]-1-metilo-1-(2-oxo-2-piridin-2-ilo-etilo)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencilo)-piperidin-4-ilo]-4,4-bis-(4-fluoro-fenilo)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctilo-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo)-1-fenilo-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilaminoacetoxi)-2,2-di-tiofen-2-ilatoxi]-1-(3-fenoxi-propilo)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (Acclidinio-N,N-dietilglicinato); o ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-ilo-acético 1-metilo-1-(2-fenoxi-etilo)-piperidin-4-ilo éster.

[0104] Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un agente mucolítico es el ambroxol. De manera similar, los compuestos de la invención pueden combinarse con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitativo de un expectorante es la guaifenesina.

[0105] La solución salina hipertónica nebulizada se usa para mejorar la eliminación inmediata y a largo plazo de las pequeñas vías aéreas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de la invención también se pueden combinar con solución salina hipertónica nebulizada, particularmente cuando la infección por el virus *Pneumovirinae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de la invención con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales discutidos anteriormente. En una realización, se usa una solución salina hipertónica nebulizada de aproximadamente el 3%.

[0106] También es posible combinar cualquier compuesto con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0107] La administración conjunta de un compuesto en la presente memoria con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto y uno o más agentes terapéuticos activos, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto y uno o más de los otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0108] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos 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 en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto puede administrarse primero, seguido 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 en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por 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), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto en el presente documento.

[0109] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de utilizar los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados 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 o entregan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones 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 antivírico sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

[0110] En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar la infección por el virus *Pneumovirinae* en un ser humano.

[0111] Un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, puede ser utilizado en un método de tratamiento de una infección *Pneumovirinae* por el virus en un humano

[0112] En aún otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de infección por virus sincitial respiratorio humano en un humano.

[0113] En todavía otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para uso en un método de tratamiento de infección por virus sincitial respiratorio humano en un ser humano, que comprende además administrar al menos un agente terapéutico activo adicional.

[0114] También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una infección por virus sincitial respiratorio humano en un humano que lo necesite, en donde el humano también está experimentando.

[0115] También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio humano en un humano que lo necesite, en donde el humano también está experimentando neumonía.

[0116] También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la mejora de los síntomas respiratorios en un humano que experimenta una infección por el virus sincitial respiratorio humano.

[0117] Los síntomas respiratorios en un ser humano que experimenta una infección por el virus sincitial respiratorio pueden incluir congestión o secreción nasal, tos, sibilancias, estornudos, respiración rápida o dificultad para respirar, apnea, bronquiolitis y neumonía.

[0118] También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos de la presente memoria., o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0119] También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos Un agente terapéutico activo adicional. Además se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos de la presente memoria., o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad

farmacéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico activo adicional.

[0120] También se proporcionan realizaciones separadas que comprenden un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos de este documento, o un sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

[0121] También se proporcionan realizaciones separadas que comprenden un método para fabricar un medicamento destinado al tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio en un ser humano, caracterizado porque un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o se usa una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Metabolitos de los compuestos

[0122] También se describen en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, los compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo se describen en el presente documento. Dichos productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H), administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como rata, ratón, cobaya, mono, o para el hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están etiquetados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis de MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos incluso si no poseen actividad antiviral de HSV propia.

[0123] Recetas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas son conocidos. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal donde menos del 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotegen en jugo sustituto intestinal o gástrico tras la incubación durante 1 hora a 37°C. El hecho de que los compuestos sean estables al tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos típicamente serán estables en el sistema digestivo pero pueden hidrolizarse sustancialmente al fármaco parental en la luz digestiva, hígado, pulmón u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general. Como se usa en el presente documento, se entiende que un profármaco es un compuesto que está diseñado químicamente para liberar eficazmente el fármaco original después de superar las barreras biológicas para el suministro oral.

[0124] Grupos protectores útiles de oxígeno incluyen un éter de sililo o un grupo de tipo bencilo protector, incluyendo la protección de grupos metoxibencilo.

[0125] Los grupos protectores útiles de éter de sililo incluyen trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo (TDS), *t*-butildimetilsililo (TBS o TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililxililo, triisopropilsililo (TIPS), difenilmetilsililo (DPMS), di-*t*-butilmetilosililo (DTBMS), trifenilsililo (TPS), metildifenilsililo (MDPS), *t*-butilmetoxifenilsililo, tris(trimetilsililo)sililo (sisilo), (2-hidroxiestirilo) dimetilsililo (HSDMS), (2-hidroxiestirilo)diisopropilsililo (HSDIS). Grupos protectores de *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS) y *t*-butoxidifenilsililo (DPTBOS).

[0126] Los grupos protectores de utilidad de tipo bencilo incluyen bencilo, bencilo halogenado, *p*-metoxibencilo, benciloximetilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, *p*-CF₃ bencilo, *p*-metilbencilo, *p*-metoxibencilo, 3,5-dimetilbencilo, *p*-terc-butilbencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, incluido *p*-Br-bencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2,6-difluorobencilo, *p*-acilaminobencilo (PAB), *p*-azidobencilo (Azb), 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, *p*-(metilsulfinilo)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metilo-2-picolilo N-óxido, 2-quinolinilmetilo, difenilmetilo (DPM), *p,p'*-dinitrobenzohidrido, trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenilo) fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenilo)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenilo)metilo, y grupos protectores 2-naftilmetilo.

[0127] Grupos protectores de amina útiles incluyen *p*-metoxibencilo carbonilo (Moz o MeOZ), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts o Tos), trifluoroacetamida, y grupos protectores tritilo.

[0128] Grupos protectores de amina útiles incluyen también grupos protectores de carbamato y amida. Los ejemplos de grupos protectores de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, tales como 9-fluorenilmetiloxicarbonilo

(Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), benz[*h*]inden-3-ilmetilo (Bimoc) 2,7-di-*t*-butilo[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxanilo)]metilo (DBDTmoc), [2-(1,3-ditianilo)metilo (Dmoc) y 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofeno-2-ilmetilo (Bsmoc) carbamatos.

5 [0129] Los ejemplos de etilo carbamatos sustituidos útiles incluyen 1,1-dimetilo-2-cianoetilo, 2-fosfonioetilo (Peoc), 2-metiltioetilo, 2-(*p*-toluenosulfonilo)etilo, 2,2,2-tricloroetilo (Troc), 2-(trimetilsililo)etilo (Teoc), 2-feniletilo (hZ), 1-(1-adamantilo)-1-metiletilo (Adpoc), 1,1-dimetilo-2-bromoetilo, 1,1-dimetilo-2-cloroetilo, 1,1-dimetilo-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetilo-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), 1-metilo-1-(4-bifenililo)etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenilo)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), 2-(2'-piridilo)etilo, 2-(4'-piridilo)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenilo)etilo (Bnpeoc), *N*-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-[(2-nitrofenilo)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo (Boc o BOC), 1-adamantilo (1-Adoc), 2-adamantilo (2-Adoc), vinilo (Voc), alilo (Aloc o aloc), 1-isopropilalilo (Ipaoc), cinamilo (Coc), 4-nitrocinaamilo (Noc), 3-(3'-piridilo) prop-2-enilo (Paloc), 8-quinolilo y *N*-hidroxipiperidinilo, carbamatos, así como carbamatos de alquilditio, incluidos metilditio, etilditio, isopropilditio, *t*-butilditio y carbamatos de fenilditio.

15 [0130] También son carbamatos que contienen arilo y carbamatos que contienen arilo sustituido tales como carbamatos de bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfonilbencilo (MSZ), 9-antrilmetilo, 4-metiltiofenilo (Mtpc), 1-metilo-1-(trifenilfosfonio)etilo (2-trifenilfosfonioisopropilo) (Ppoc), 2-dansiletilo (Dnseoc), 2-(4-nitrofenilo)etilo (Npeoc), 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ), 4-azidobencilo (ACBZ), 4-azidometoxibencilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiborilo)bencilo, carbobenciloxi (Cbz), 4-benzisoxazolilmetilo (Bic), 2-(trifluorometilo)cromonilmetilo (Tcroc), fenilo y difenilmetilo. Los carbamatos adicionales incluyen carbamatos de butinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1,1-dimetilpropinilo y 1-metilo-1-ciclopropilmetilo.

25 [0131] Los grupos protectores de amida útiles para aminas incluyen *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo (TFA), *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-4-pentenoilo, *N*-picolinoilo, *N*-3-piridilcarboxamido, *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo y *N-p*-fenilbenzoilamidas.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

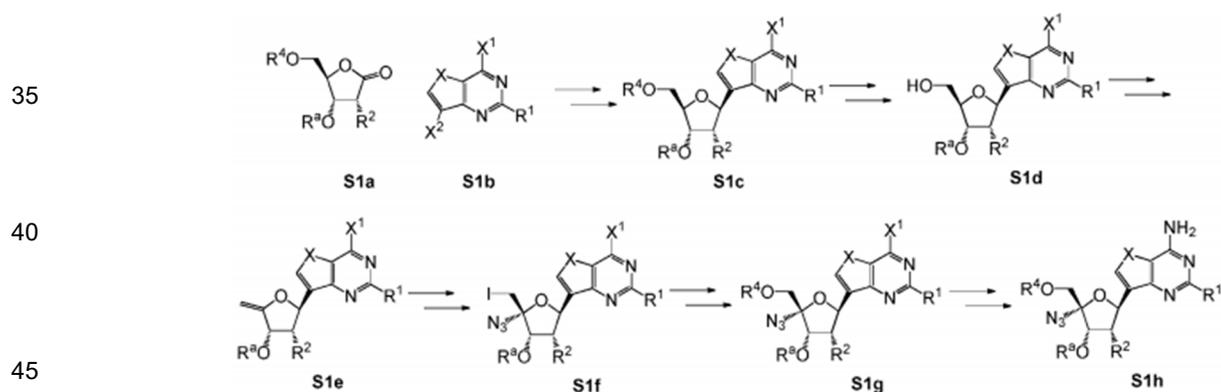
Abreviatura	Sentido
Ac	acetato
ACN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
Bz	benzoilo
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDO	dimetidioxirano
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
DMTrCl	Cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
EDCI	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropilo)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et	etilo
Imid	imidazol
KOtBu	terc-butóxido de potasio
LC	cromatografía líquida
MCBA	ácido <i>meta</i> -clorobenzoico
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
m/z	relación masa a carga
MS o ms	espectrometría de masas
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilo-2-pirrolidona
PDC	clorocromato de piridinio
Ph	fenilo

(Continuación)

Abreviatura	Sentido
Ph ₃ P	trifenilfosfina
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
PMBCl	cloruro de <i>para</i> -metoxibencilo
PhOC(S)Cl	fenilclorotioformiato
(PhO) ₃ PMel	yoduro de metiltrifenoxifosfonio
PTSA	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Py	piridina
TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TMSN ₃	trimetilsililo azida
TEA	triethylamina
TES	trietilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
Ts	4-toluenosulfonilo
TsOH	ácido tosílico
δ	partes por millón referenciadas al pico de solvente residual no deuterado

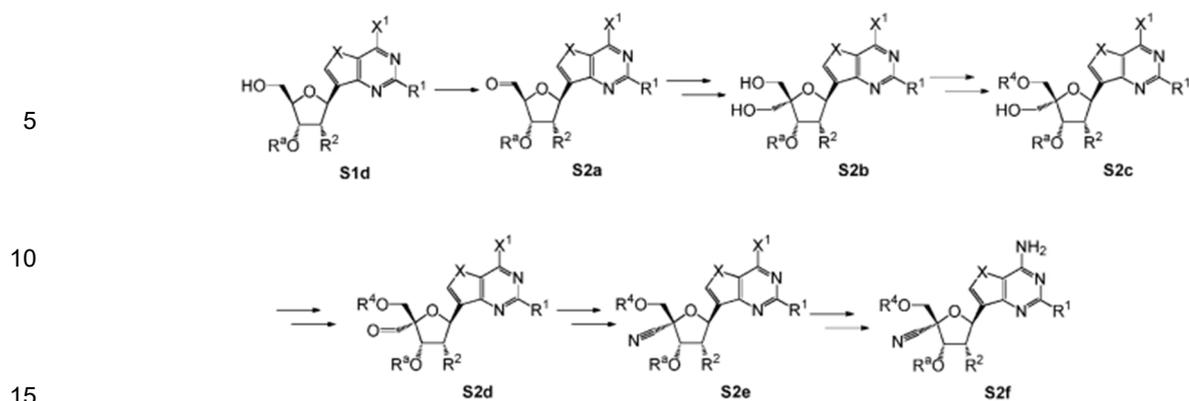
Esquemas generales

[0132]



Esquema 1.

[0133] El esquema 1 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que comienza con una reacción de intercambio de halógeno de litio (por ejemplo, *n*-BuLi) con una nucleobase apropiada **S1b** (X¹ =halógeno, -O-alkilo, -O-Arilo, -S-Alkilo, -S-Arilo, NH₂, NHR^a, NR^a₂; X² =Br, I) seguido de adición de lactona **S1a**. La reducción del grupo hidroxilo 1' colgante en condiciones ácidas de Lewis (por ejemplo, BF₃·Et₂O, Et₃SiH) genera **S1c** intermedio. Las alteraciones estándar de los grupos protectores de hidroxilo proporcionan el intermedio **S1d** adecuadamente protegido. El grupo hidroxilo 5' de **S1d** se convierte luego en el yoduro correspondiente (por ejemplo, I₂, PPh₃), que luego se trata con condiciones básicas (por ejemplo, DBU) para efectuar una reacción de eliminación que genera **S1e** intermedio. La oxidación de la olefina **S1e** y la adición de azida (por ejemplo ICl, NaN₃) proporciona el Intermedio **S1f**. El desplazamiento del yoduro **S1f** con un nucleófilo de oxígeno (por ejemplo, MCPBA, MCBA) genera **S1g**, y la conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (por ejemplo, NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S1h**.

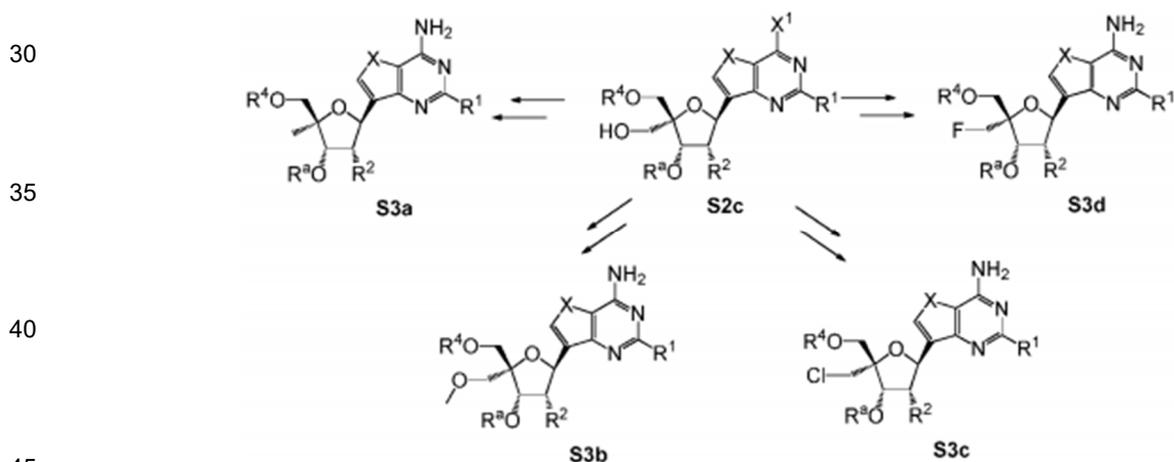


Esquema 2.

20

25

[0134] El esquema 2 muestra una síntesis general de intermedios de la invención que comienza con la conversión del grupo hidroxilo 5' **S1d** en el aldehído **S2a** en condiciones oxidativas (p. ej. EDCI). La condensación del enolato correspondiente con formaldehído (p. ej. CH₂O, NaOH) y la reducción (p. ej. NaBH₄) dan como resultado **S2b** intermedio. La protección selectiva secuencial de los restos hidroxilo con grupos protectores ortogonales proporciona **S2c** intermedio. La conversión del grupo hidroxilo **S2c** en el aldehído en condiciones oxidativas (por ejemplo, EDCI) genera **S2d** intermedio. La elaboración del aldehído **S2d** al nitrilo **S2e** se puede efectuar a través de la formación de oxima (por ejemplo, NH₂OH) y la eliminación del alcohol de oxima (por ejemplo, CDI). La conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (por ejemplo, NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S2f**.

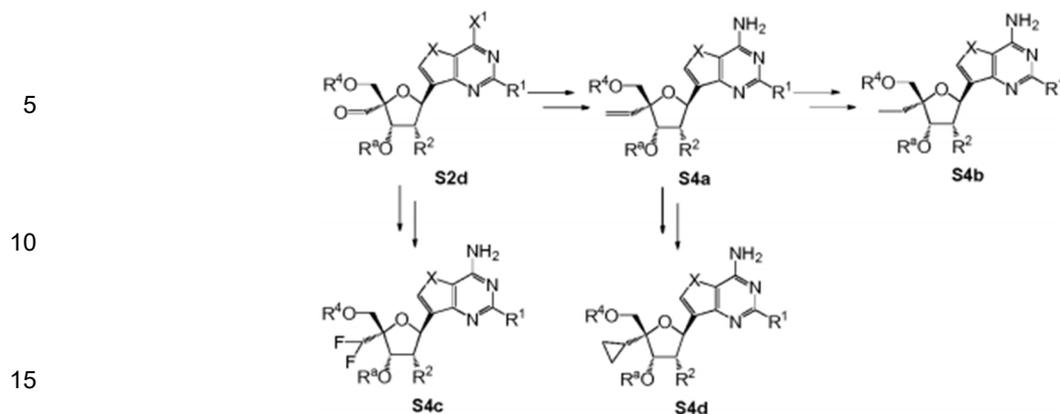


Esquema 3.

50

55

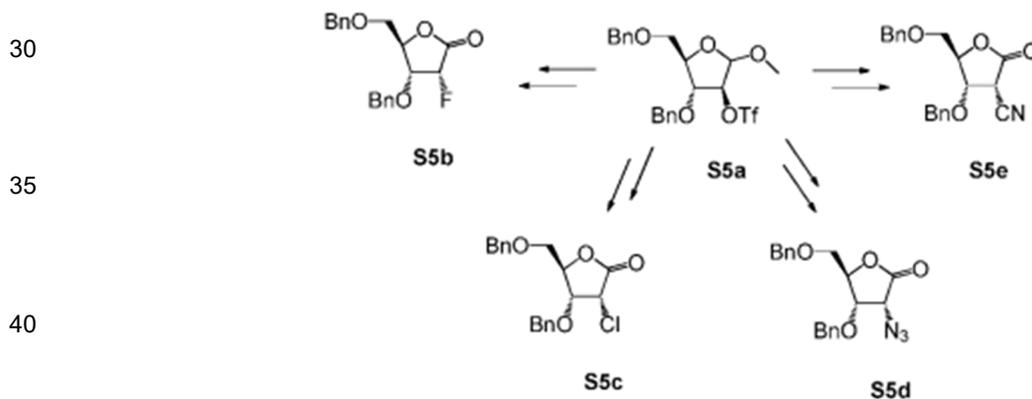
[0135] El esquema 3 muestra una síntesis general de intermedios de la invención a través de la elaboración del alcohol **S2c**. La desoxigenación del alcohol **S2c** (p. ej. PPh₃, I₂, luego Bu₃SnH, AIBN), y la conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (p. ej. NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S3a**. La metilación del alcohol **S2c** (por ejemplo, MeI) y la conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (por ejemplo, NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S3b**. La cloración del alcohol **S2c** (p. ej. POCl₃) y la conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (p. ej. NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S3c**. La fluoración del alcohol **S2c** (por ejemplo, DAST), y la conversión del grupo X¹ en un -NH₂ (por ejemplo, NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S3d**.



Esquema 4.

20 [0136] El esquema 4 muestra una síntesis general de intermedios de la invención a través de la elaboración del aldehído **S2d**. La olefinación del aldehído **S2d** (por ejemplo, Ph_3PCH_2) y la conversión del grupo X^1 en un $-\text{NH}_2$ (por ejemplo, NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S4a**. La reducción de la olefina (por ejemplo, H_2 , Pd/C) produce los compuestos finales de tipo **S4b**. La diferenciación del aldehído **S2d** (por ejemplo, DAST) y la conversión del grupo X^1 en un $-\text{NH}_2$ (por ejemplo, NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S4c**. La ciclopropinación de la olefina **S4a** (p. ej. CH_2N_2), y la conversión del grupo X^1 en un $-\text{NH}_2$ (p. ej. NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S4d**.

25

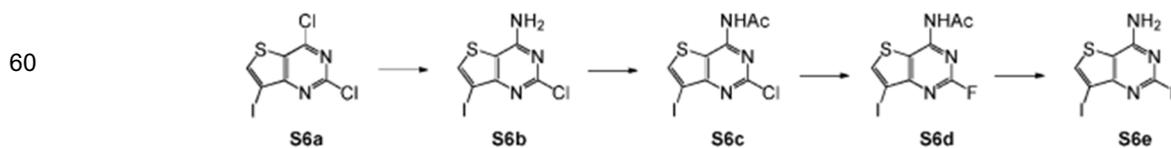


Esquema 5.

45 [0137] El esquema 5 muestra una síntesis general de intermedios de la invención mediante la elaboración del triflato **S5a** (preparado de acuerdo con los documentos WO2013138236A1 , WO2012037038A1 , WO2012012776A1). Sustitución del triflato **S5a** con un nucleófilo de flúor (por ejemplo, CsF), la hidrólisis del acetal metoxi (por ejemplo, TFA , H_2O), y la oxidación (por ejemplo, PDC) produce el compuesto del tipo **S5b** adecuados para el acoplamiento con la nucleobase. Sustitución del triflato **S5a** con un cloro nucleófilo (por ejemplo, LiCl), la hidrólisis del acetal metoxi (por ejemplo, TFA , H_2O), y la oxidación (por ejemplo, PDC) produce el compuesto del tipo **S5c** adecuados para el acoplamiento con la nucleobase. Sustitución del triflato **S5a** con un nucleófilo de azida (por ejemplo, NaN_3), la hidrólisis del acetal metoxi (por ejemplo, TFA , H_2O), y la oxidación (por ejemplo, PDC) produce el compuesto del tipo **S5d** adecuados para el acoplamiento con la nucleobase. Sustitución del triflato **S5a** con un nucleófilo de cianuro (por ejemplo, NaCN), la hidrólisis del acetal metoxi (por ejemplo, TFA , H_2O), y la oxidación (por ejemplo, PDC) produce el compuesto del tipo **S5e**, adecuado para el acoplamiento con la nucleobase.

50

55



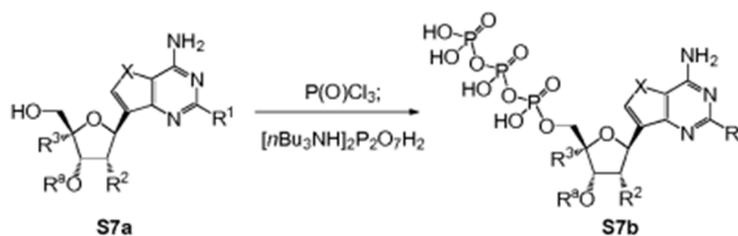
Esquema 6.

[0138] El esquema 6 muestra una síntesis general de intermedios de la invención a través de la elaboración de la base **S6a** (preparada de acuerdo con el documento WO2008073785A2). La aminación (por ejemplo, NH_3) de la base **S6a** produce **S6b**, que se acila (por ejemplo, Ac_2O) para generar **S6c**. La adición de un átomo de flúor nucleofílico (por ejemplo CsF) proporciona **S6D**, y la eliminación del grupo acilo (por ejemplo NH_3) dió el compuesto final del tipo **S6E**, adecuados para el acoplamiento a la lactona.

5

10

15



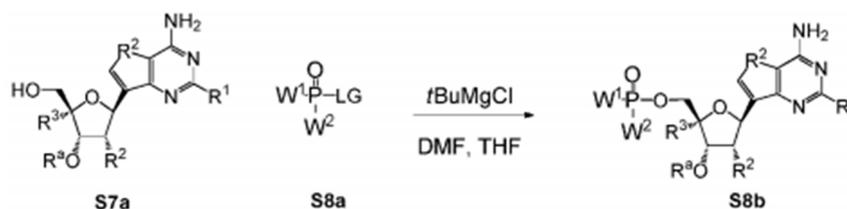
Esquema 7.

[0139] El esquema 7 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que implica la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S7b**.

20

25

30

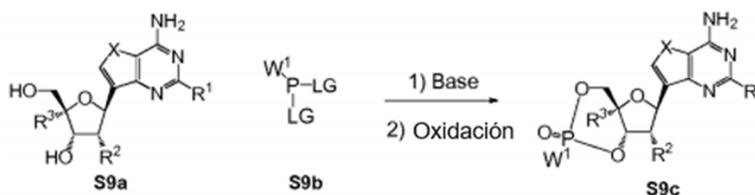


Esquema 8.

[0140] El esquema 8 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que implica la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S7b**.

35

40



Esquema 9.

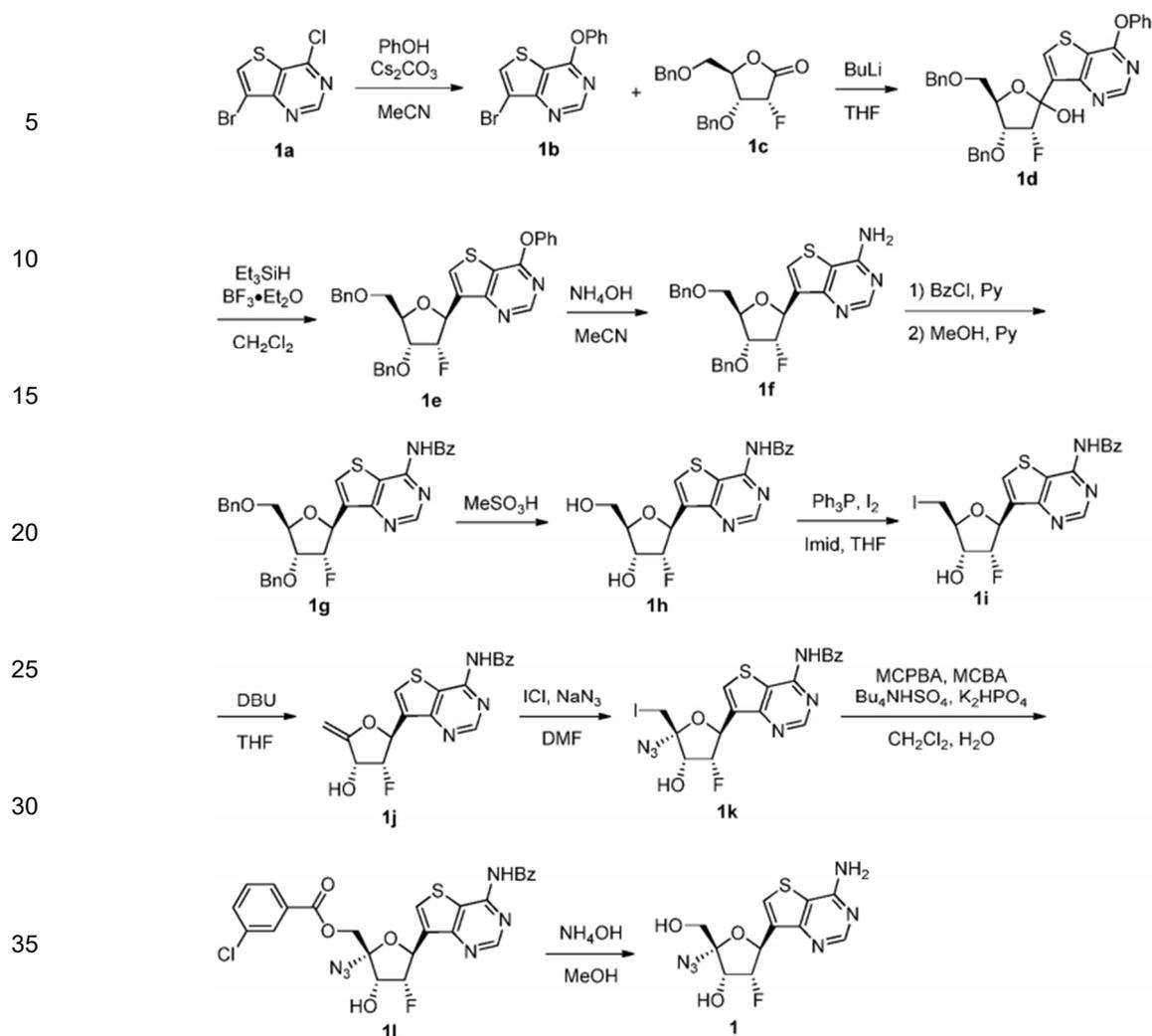
45

[0141] El esquema 9 muestra una síntesis general de compuestos de la invención que implica la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S9c**.

50

Experimentales

[0142]



40 **Intermedio 1b - 7-bromo-4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina.**

[0143] Una mezcla de 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (**1a**, adquirido de Pharmablock Inc., 5,00 g, 20,0 mmol), fenol (1,90 g, 20,2 mmol) y Cs₂CO₃ (7,8 g, 24,0 mmol) en MeCN (50 ml) se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con AcOH (1,8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con H₂O (25 ml) y los sólidos precipitados resultantes se recogieron por filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con H₂O seguido de hexanos-acetato de etilo (4:1), y se secaron para dar el producto intermedio **1b** (6,16 g, 88%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H) MS m/z=307,1, 309,1 [M+1]

50 **Intermedio 1d-(3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-fluoro-2-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo) tetrahidrofuran-2-ol**

[0144] a una solución de 7-bromo-4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina (**1b**, 5,1 g, 16,6 mmol) y (3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-fluorodihydrofuran-2(3H)-ona (**1c**, WO2012012776A1, 5,5 g, 16,6 mmol) en THF (300 ml) se añadió nBuLi (2,5 M en hexanos, 8,0 ml, 20 mmol) gota a gota durante 30 minutos a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y se inactivó con AcOH (1,5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre anhídrido Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos-acetato de etilo (6:1 a 3:1), para dar una mezcla de isómeros **1d** (5,5 g, 59%) como un aceite amarillo claro. MS m/z = 558,9 [M+1].

65 **Intermedio 1e - 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ilo)-4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina**

[0145] A una solución de intermedio **1d** (5,5 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió Et₃SiH (4,6 g, 39 mmol), luego BF₃·Et₂O (4,2 g, 30 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió con baño de

agua helada, y se inactivó lentamente con una solución de NaHCO₃ (20 g) en H₂O (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (6:1 a 4:1) para dar intermedio **1e** (3 g, 56%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,5-7,45 (m, 2H), 7,4-7,2 (m, 13H), 5,71 (d, J = 24,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 55, 3,6 Hz, 1H), 4,75-4,45 (m, 4H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 10,8, 2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -195,25 a -195,51 (m). MS m/z=543,1 [M+1].

Intermedio 1f - 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-amina

[0146] La mezcla de intermedio **1e** (3 g, 5,53 mmol), NH₄OH (28%, 50 ml) y MeCN (50 ml) se agitó en un matraz sellado a 65°C durante 64 h. El análisis por HPLC mostró aproximadamente un 40% de conversión. Y se añadieron luego NH₄OH (28%, 50 ml) MeCN (50 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante otras 36 h. El análisis por HPLC mostró aproximadamente el 75% de conversión. La mezcla de reacción se concentró luego y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (25-100%)-hexanos para proporcionar el intermedio **1f** (1,3 g). El material residual de partida (intermedio **1e**, 0,82 g) se recuperó y se retiró con NH₄OH (28%, 50 ml) en 2Me-THF (25 ml) y EtOH (25 ml) a 70°C. Después de 64 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (25-100%)-hexanos para dar 0,75 g adicionales de intermedio **1f**. En total, se obtuvieron 2,05 g (80%) del intermedio **1f**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 10H), 5,75 (br s, 2H), 5,65 (d, J = 24,8 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 55, 3,6 Hz, 1H), 4,75-4,45 (m, 4H), 4,38-4,2 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 10,8, 2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -195,12 a -195,39 (m). MS m/z=466,1 [M+1].

Intermedio 1g - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo) benzamida

[0147] A una solución de intermedio **1f** (2,05 g, 4,4 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,86 g, 13,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua con hielo y se inactivó con MeOH (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 45°C durante 16 h. HPLC y LCMS mostraron que el 6-NBz₂ se convirtió en 6-NHBz. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se trató con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (20-50%)/hexano, para dar el intermedio **1g** (2,1 g, 85%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (app-t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,25 (m, 10H), 5,73 (d, J = 24,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 54,8, 3,6 Hz, 1H), 4,71-4,45 (m, 4H), 4,4-4,20 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 10,8, 2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -189,77 a -190,04 (m). MS m/z = 570,1 [M+1].

Intermedio 1h - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0148] El compuesto intermedio **1g** (2,1 g, 3,69 mmol) se co-evaporó con tolueno (2 x 6 ml). El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (4 ml) a 0°C. Después de 3 h, se añadió ácido metanosulfónico adicional (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h adicionales, momento en donde la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0°C, y NaHCO₃ sólido (12,0 g) se añadió en 4 porciones. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego a TA durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se filtró para eliminar los sólidos restantes. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con metanol (0-10%)/diclorometano, para proporcionar el intermedio **1h** (0,79 g, 55%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (app-t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,57 (app dd, J = 24, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (ddd, J = 54,8, 4, 1,6 Hz, 1H), 4,31 (ddd, J = 19,6, 8, 4 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,0 (dd, J = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,4, 4 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -202,76 a 203,03 (m). MS m/z = 390,1 [M+1].

Intermedio 1i - N-(7-((2S,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometilo)tetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0149] A una solución de intermedio **1h** (0,79 g, 2,03 mmol), Ph₃P (1,20 g, 4,58 mmol) e imidazol (0,277 g, 4,07 mmol) en THF (15 ml) yodo añadido (0,96 g, 3,78 mmol) a TA. Después de 4 h, NaHCO₃ (sólido, 500 mg) se añadió a la mezcla de reacción seguido de agua (200 µl) para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:1), para proporcionar el intermedio **1i** (0,85 g, 84%) como un sólido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,56 (app-t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,67 (app d, J = 27,2 Hz, 1H), 5,27 (ddd, J = 55,2, 4,4, 0,8 Hz, 1H), 4,17 (ddd, J = 20,8, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -193,33 a -193,61 (m). MS m/z = 500,0 [M+1].

Intermedio 1j - N-(7-((2S,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-metilenotetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

5 [0150] A una solución de intermedio **1i** (0,84 g, 1,68 mmol) en THF (5 ml) se añadió DBU (0,68 g, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, y luego se calentó a 45°C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se cargó en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (50-100%)-hexano, proporcionando el intermedio **1j** (0,45 g, 72%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,82 (d, *J* = 21,6 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 54,4, 4 Hz, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,17 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -201,19 a -201,46 (m). MS *m/z* = 371,9 [M+1].

Intermedio 1k - N-(7-((2S,3R,4R)-5-azido-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometilo)tetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

15 [0151] a una suspensión de NaN₃ se añadió (400 mg, 6,15 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C (baño de hielo-agua) ICl (400 mg, 2,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y se dejó calentar a TA durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-acetona y se añadió una solución del producto intermedio **1j** (400 mg, 1,08 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h, en cuyo punto la reacción se inactivó con solución acuosa Na₂S₂O₃ (1 M, 3 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se co-evaporó con CH₃CN. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se cargó en una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1), para proporcionar el intermedio **1k** (410 mg, 70%) como un sólido. El análisis de RMN mostró que era una mezcla anomérica 45:55 en la posición 4'. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 0,45H), 8,43 (s, 0,55H), 8,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 6 Hz, 0,45H), 6,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,55H), 5,9-5,25 (m, 2H), 4,75-4,45 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -197,24 a -197,51 (m) (principal isómero), -208,52 a -208,73 (m) (isómero menor). MS *m/z* = 540,9 [M+1].

Intermedio 1l-((2R,3R,4R,5S)-2-azido-5-(4-benzamidotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metilo 3-clorobenzoato

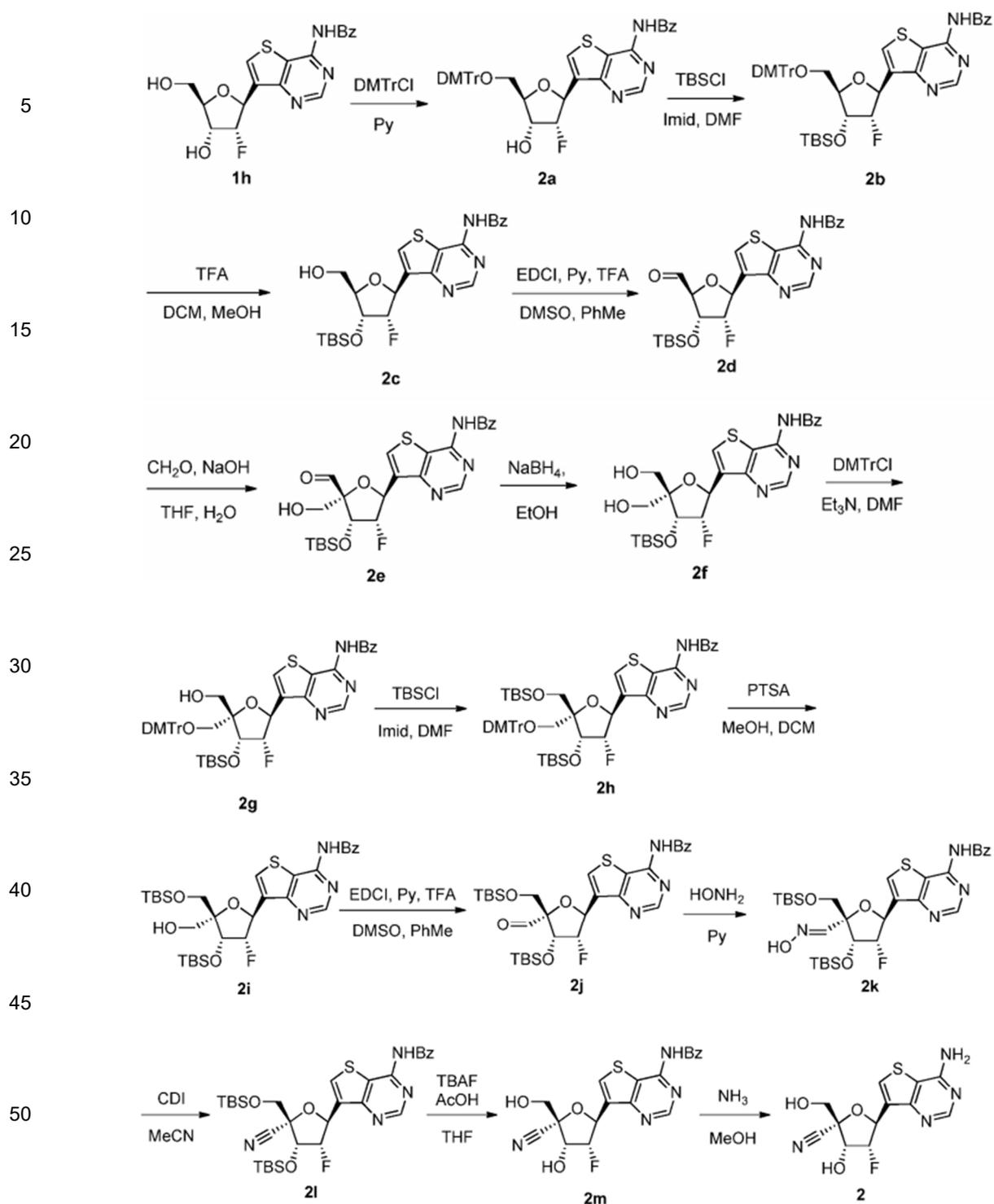
30 [0152] a una solución del intermedio **1k** (400 mg, 0,74 mmol), ácido 3-clorobenzoico (300 mg, 1,92 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (275 mg, 0,81 mmol) y fosfato de potasio dibase (3H₂O, 830 mg, 3,64 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (77%, 750 mg, 3,35 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con baño de hielo-agua y se inactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ (1 M, 5 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), para dar dos isómeros: el primer isómero deseado eluyente intermedio **1l** (135 mg, 32%, eluyó más rápido que el isómero B tanto en gel de sílice como en gel de sílice). C-18 HPLC), y el segundo isómero no deseado eluyente (70 mg, 17%, eluyó más lentamente que el isómero A tanto en gel de sílice como C-18 HPLC).

45 [0153] Primer isómero deseado eluyebte **1l**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,97 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 26,8 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 54,8, 4,8 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 21,6, 5,2 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 12 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -192,61 a -192,88 (m). MS *m/z* = 569,0 [M+1].

50 [0154] En segundo lugar eluyendo el isómero no deseado: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,1 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08-7,98 (m, 4H) 7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 1H), 5,74 (ddd, *J* = 53,2, 4,8, 4,8 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 10, 4,8 Hz, 1H) ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -205,15 a -205,53 (m). MS *m/z* = 568,9 [M+1].

Ejemplo 1-((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-fluoro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-3-ol

55 [0155] Una solución del intermedio **1l** (135 mg, 0,237 mmol) y NH₄OH (28%, 3 ml) en MeOH (3 ml) se agitó a 45°C durante 16 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el ejemplo **1** (54 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 5,85 (br s, 1H), 5,62 (d, *J* = 23,6 Hz, 1H), 5,14 (ddd, *J* = 55,2, 4,8, 2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 24,0, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 12 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -197,67 a -197,94 (m). MS *m/z* = 327,0 [M + 1].



Intermedio 2a - **N-7-((2S,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenilo)(fenilo)metoxi)metilo)-3-fluoro-4-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida**

[0156] A una solución de intermedio **1h** (2,0 g, 5,14 mmol) en piridina (20 ml) se añadió DMTrCl (2,52 g, 7,45 mmol) a TA en una porción. La mezcla resultante se agitó a TA durante 40 minutos, momento en donde se añadió metanol (5 ml). La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 70% en hexanos) para dar el intermedio **2a** (2,5 g, 70%) como una espuma blanca. MS m/z = 692 [M+1]

Intermedio 2b - **N-7-((2S,3S,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenilo)(fenilo)metoxi)metilo)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluorotetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida**

2

[0157] A una solución del intermedio **2a** (2,5 g, 3,61 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron imidazol (738 mg, 10,8 mmol) y TBSCl (817 mg, 5,42 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 7 h y se añadió MeOH (5 ml). Después de 5 minutos de agitación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio **2b** (3,0 g, 86%, 84% de pureza) como un sólido blanco. MS m/z = 806 [M+1]

Intermedio 2c - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluoro-5-(hidroximetilo)tetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0158] A una solución del intermedio **2b** (3,0 g, 3,7 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (10 ml) se añadió TFA (1,50 ml, 19,6 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, momento en donde se trató con solución de bicarbonato de sodio (5 ml) y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 90% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el intermedio **2c** (1,6 g, 85%) como un sólido blanco. MS m/z = 504 [M+1]

Intermedio 2d - N-(7-((2S,3S,4R,5S)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluoro-5-formiltetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0159] A una solución de intermedio **2c** (1,6 g, 3,18 mmol) en DMSO-tolueno (10:5 ml) se añadieron 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida HCl (1,83 g, 9,53 mmol), piridina (0,26 ml, 3,12 mmol) y TFA (0,15 ml, 1,91 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y se añadió metanol (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto intermedio crudo **2d** (1,4 g) que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 2e - N-(7-((2S,3S,4R,5S)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluoro-5-formilo-5-(hidroximetilo)tetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0160] El crudo intermedio **2d** (1,4 g, 2,79 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y 37% en peso de formaldehído (1,70 ml, 22,8 mmol) y solución acuosa 2N de NaOH (2,80 ml, 5,58 mmol) se agregaron ambas. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Luego se añadieron formaldehído adicional (2 ml) y solución acuosa 2N de NaOH (2 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se neutralizó con AcOH, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar el intermedio **2e** (1,4 g) como una espuma amarilla, que se usó directamente en el siguiente paso.

Intermedio 2f - N-(7-((2S,3S,4R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluoro-5,5-bis(hidroximetilo)tetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0161] Luego se disolvió el intermedio **2e** (1,4 g, 2,63 mmol) en etanol (15 ml) y se añadió borohidruro de sodio (110 mg, 2,90 mmol) en porciones durante 5 min a 0°C. Después de agitar 15 minutos en el baño de agua con hielo, la mezcla de reacción se neutralizó con AcOH, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio **2f** (1,0 g, 59% en tres etapas) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,13 - 7,97 (m, 3H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,6 - 7,47 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 0,5H), 5,49 - 5,30 (m, 1,5H), 4,76 (dd, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,19 - 0,14 (m, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -202,47 (dd, J = 53,2, 14,9 Hz). MS m/z = 534 [M+1].

Intermedio 2g - N-(7-((2S,3S,4R,5S)-5-((bis(4-metoxifenilo)(fenilo)metoxi)metilo)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-3-fluoro-5-(hidroximetilo)tetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0162] A una solución de intermedio **2f** (1,0 g, 1,94 mmol) y trietilamina (0,7 ml) en diclorometano (40 ml) se añadió DMTrCl (984 mg, 2,90 mmol) a 0°C lentamente durante 1 h utilizando una bomba de jeringa. Una vez completada la adición, la reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (2 ml), y la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 70% en hexanos) para proporcionar el intermedio **2g** (660 mg) y el material de partida recuperado intermedio **2f** (340 mg). El intermedio de partida recuperado **2f** (340 mg) se volvió a someter a las mismas condiciones de reacción y se aisló el intermedio adicional **2g** (total 1,0 g, 64%) como un sólido blanco. MS m/z = 836 [M+1].

Intermedio 2h - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenilo)(fenilo)metoxi)metilo)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-5-((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-3-fluorotetrahydrofurano-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0163] Intermedio **2g** (1,0 g, 1,20 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se agregaron imidazol (244 mg, 3,59 mmol) y TBSCl (270 mg, 1,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió metanol

(2 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio completamente protegido **2h** (1,0 g, 88%) como un sólido blanco. MS m/z = 950 [M+1].

Intermedio 2i - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-5-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-3-fluoro-5-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0164] Intermedio **2h** (1,0 g, 1,05 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de PTSA (200 mg, 1,05 mmol) en MeOH (5 ml) durante 5 minutos y luego se añadió solución de bicarbonato de sodio (5 ml) agitando vigorosamente. Después de diluir con diclorometano, la mezcla se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 60% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio **2i** como un sólido blanco (570 mg, 84%). MS m/z = 648 [M+1].

Intermedio 2j - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-5-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-3-fluoro-5-formiltetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0165] A una suspensión de intermedio **2i** (570 mg, 0,88 mmol) y EDCI (506 mg, 2,64 mmol) en tolueno-DMSO (2:4 ml) se añadieron piridina (0,1 ml, 1,24 mmol) y TFA (0,05 ml, 0,65 mmol) en secuencia a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el intermedio **2j** (570 mg), que se usó directamente en próximo paso. MS m/z = 646 [M+1].

Intermedio 2k - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-5-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-3-fluoro-5-((E)-(hidroxiimino)metilo)tetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0166] A una solución de intermedio **2j** (570 mg, crudo) en piridina (5 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (92 mg, 1,32 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 80% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio **2k** (500 mg, 85%) como un sólido blanco. MS m/z = 661 [M+1].

Intermedio 2l - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsililo)oxi)-5-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-5-ciano-3-fluorotetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0167] A una solución del intermedio **2k** (500 mg, 0,76 mmol) en MeCN-THF (10: 5 ml) se añadió CDI (430 mg, 2,65 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 80% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio **2l** (480 mg, 99%) como un sólido vítreo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 2H), 5,80 (dt, J = 24,4, 1,4 Hz, 1H), 5,20 (ddd, J = 54,4, 4,4, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 20,4, 4,4 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (m, 12H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -191,15 a -191,55 (m). MS m/z = 643 [M+1].

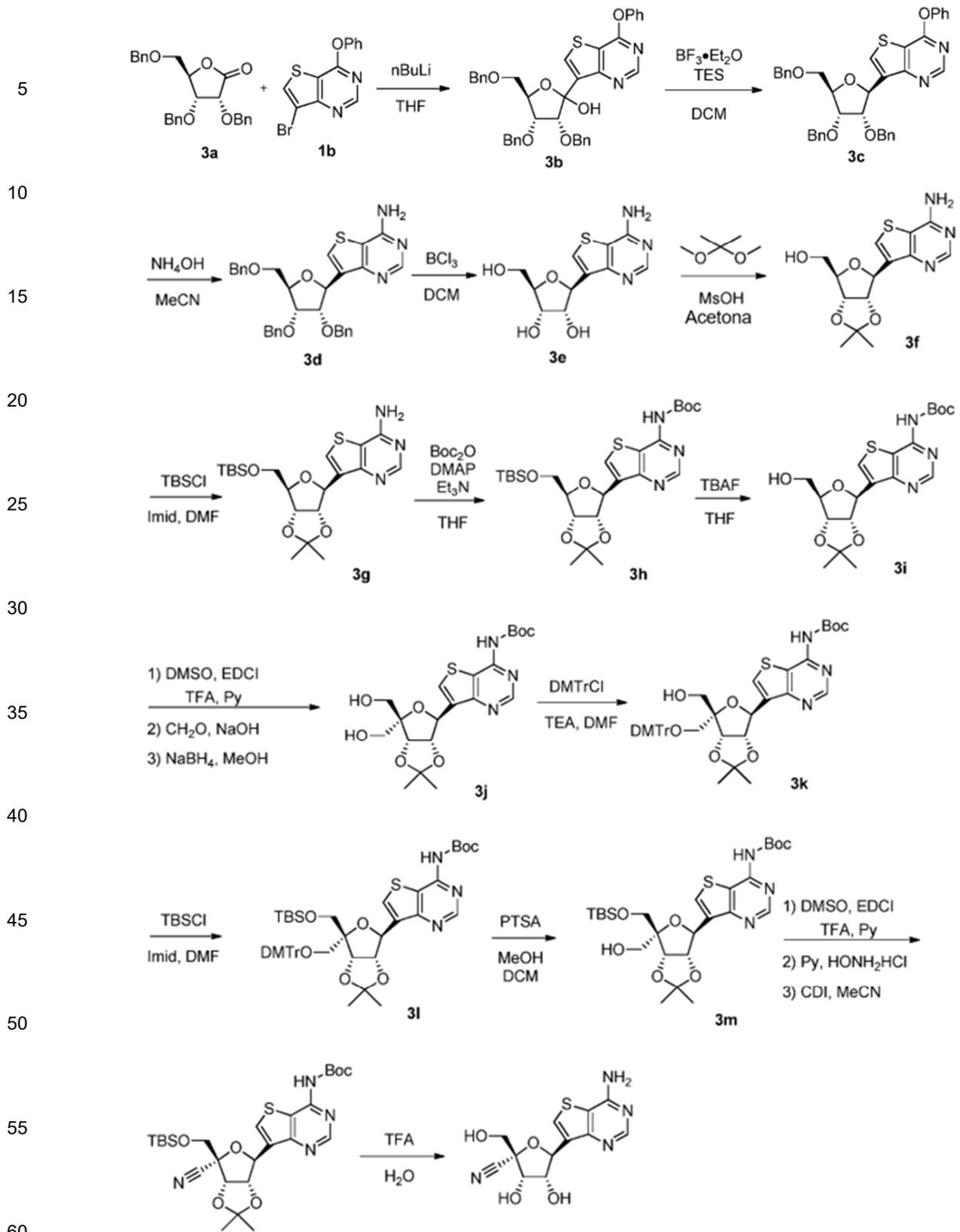
Intermedio 2m - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-5-ciano-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-2-ilo)tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilo)benzamida

[0168] A una solución de intermedio **2l** (480 mg, 0,75 mmol) en THF (10 ml) se añadieron ácido acético (0,047 ml, 0,82 ml), y luego TBAF 1 M en THF (0,82 mL, 0,82 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 7% de MeOH en DCM) para dar **2m** intermedio (300 mg, 97%) como un jarabe. MS m/z = 415 [M+1].

Ejemplo 2-(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-fluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo

[0169] Se disolvieron **2m** intermedio (300 mg, 0,72 mmol) en amoniaco metanólico 7 M (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de MeOH en DCM) para proporcionar el ejemplo **2** (90 mg, 40%) como un sólido blanco. El intermedio de partida **2m** (120 mg) también se recuperó.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,67 (ddd, J = 23,6, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 5,23 (ddd, J = 54,4, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 19,8, 4,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -195,68 (ddd, J = 54,4, 23,7, 19,8 Hz). MS m/z = 311 [M+1].



Intermedio 3b-(3R,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-2-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-2-ol

65 **[0170]** A una solución de intermedio 3a (Comprado en Carbosynth, 6,8 g, 16,27 mmol) e intermedio 1b (5 g, 16,3 mmol) en THF (100 mL) se agregó 2,5M *n*-butillitio en hexanos (7,2 mL, 17,9 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción

mientras se mantiene temperatura interna por debajo de -60°C. Después de 2 h, se añadió gota a gota *n*-butilo litio 2,5 M adicional en hexanos (1 ml). Después de 2 h adicionales, se añadió ácido acético (2 ml, 35,8 mmol) gota a gota para dar un pH=3. Se retiró el baño frío y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) (50 ml) y luego saturada de NaCl (ac) (50 ml). Se secó orgánico sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para dar el **3b** intermedio bruto (9 g, 85%). MS m/z = 647,0 [M+1].

Intermedio 3c - 7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)tetrahidrofurano-2-ilo)-4-fenoxitieno[3,2-*d*]pirimidina

[0171] El **3b** intermedio bruto (9 g, 13,9 mmol) se disolvió en 90 ml de DCM anhidro y la mezcla de reacción se agitó bajo argón a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota trietilsilano (5,6 ml, 34,8 mmol) seguido de eterato de dietilo trifluoruro de boro (2,6 ml, 20,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 16 h, se añadieron trietilsilano adicional (1,2 ml) y eterato de dietilo de trifluoruro de boro (870 µl). Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota TEA (6,8 ml, 48,7 mmol). La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) (50 ml) y después NaCl saturado (ac) (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20-30% en hexanos) para proporcionar el intermedio **3c** (2,98 g, 34%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,19 (m, 16H), 5,70 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 3H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H). MS m/z = 631,2 [M+1].

Intermedio 3d - 7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)tetrahidrofurano-2-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-amina

[0172] El intermedio **3c** (2,98 g, 4,7 mmol) se disolvió en 25 ml de acetonitrilo y se mezcló con 25 ml de solución de hidróxido de amonio al 30% en un recipiente sellado y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Después de 16 h, se añadió solución de hidróxido de amonio al 30% (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 24 h. Se añadió acetonitrilo adicional (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (3 X). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó con columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto intermedio **3d** (1,4 g, 56%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,50 - 7,16 (m, 16H), 5,62 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,66 - 4,51 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,7, 3,0 Hz, 1H). MS m/z = 554,2 [M+1].

Intermedio 3e - (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminotieno[3,2-*d*]pirimidina-7-ilo)-5-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3,4-diol

[0173] Se disolvió intermedio **3d** (1,4 g, 2,5 mmol) en 3 ml de DCM anhidro y se agitó a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota tricloruro de boro 1 M en DCM (8,8 ml, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 meses más y se añadió tricloruro de boro 1 M en DCM (1,25 ml). Después de 1 h, se añadió una solución de bicarbonato de trietilamonio 1 M (40 ml) a la mezcla de reacción en una porción, y la mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA y se concentró a presión reducida para dar un sólido crudo. Los sólidos se suspendieron en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se decantó y los sólidos se secaron al vacío para proporcionar el intermedio **3e** (714 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS m/z = 284,1 [M+1].

Intermedio 3f-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-aminotieno[3,2-*d*]pirimidina-7-ilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)metanol

[0174] El intermedio **3e** (714 mg, 2,52 mmol) se disolvió en 50 ml de acetona y se agitó a TA. Se añadió 2,2-dimetoxipropano (619 µl, 5,04 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido metanosulfónico (245 µl, 3,78 mmol). Después de 2 h, se añadieron 2,2-dimetoxipropano adicional (620 µl) y ácido metanosulfónico (163 µl). Después de 20 h, se añadieron 2,2-dimetoxipropano (1,2 ml) y ácido metanosulfónico (163 µl) adicionales. Después de 24 h, se añadieron 2,2-dimetoxipropano (1,2 ml) y ácido metanosulfónico (163 µl) adicionales. Después de 24 h, se añadió 2,2-dimetoxipropano adicional (1,2 ml). Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para dar un pH=8. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo de gel resultante se suspendió en hexanos y se agitó durante 2 h. Los sólidos se recogieron y se lavaron con hexanos para proporcionar intermedio **3f** (720 mg, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 4,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 2,6, 1,0 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). MS m/z = 324,1 [M+1].

Intermedio 3g - 7-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(((*terc*-butildimetilsililo)oxi)metilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-amina

[0175] Se disolvió el intermedio **3f** (720 mg, 2,23 mmol) en 10 ml de DMF anhidra. Se añadieron imidazol (395 mg, 5,8 mmol) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (436 mg, 2,89 mmol). Después de 3 h, se añadieron imidazol adicional (395 mg) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (436 mg). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó con cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto intermedio **3g** (1 g, 99%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,57 - 5,44 (m, 3H), 4,97 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,98 - 3,74 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). MS m/z = 438,1 [M+1].

Intermedio 3h - *terc*-butilo(7-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(((*terc*-butildimetilsililo)oxi)metilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato

[0176] Se disolvieron intermedio **3g** (976 mg, 2,23 mmol) en 12 ml de THF. Luego se agregaron TEA (311 µl, 2,23 mmol) y dicarbonato de di- *terc*-butilo (583 mg, 2,68 mmol) seguido de DMAP (136 mg, 1,12 mmol). Después de 1 h, se añadieron dicarbonato de di- *terc*-butilo adicional (583 mg) y DMAP (136 mg). Después de 2 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió en MeOH y se añadió 1N NaOH (acuoso) para lograr un pH=12. Después de 16 h, 1N NaOH adicional (ac) para lograr un pH=13. Después de 14 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con salmuera (3 X). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto intermedio bruto ³H (1 g, 83%) se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS m/z = 538,0 [M+1], 536,3 [M-1].

Intermedio 3i - *terc*-butilo (7-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(hidroximetilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato

[0177] Intermedio **3h** (1 g, 1,86 mmol) se disolvió en 15 ml de THF. Luego se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (880 mg, 2,79 mmol) en una porción. Después de 2 h, se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio adicional (293 mg, 0,5 eq). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó con una columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el intermedio **3i** (648 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,10 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 3,99 (dt, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 3,83 (dt, *J* = 12,3, 1,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,40 (s, 3H). MS m/z = 424,0 [M+1], 422,2 [M-1].

Intermedio 3j - *terc*-butilo (7-((3aS,4S,6aS)-6,6-bis(hidroximetilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato

[0178] Intermedio **3i** (551 mg, 1,3 mmol) se disolvió en 7 ml de DMSO anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió EDCI (374 mg, 1,95 mmol) en una porción seguido de trifluoroacetato de piridina (126 mg, 0,65 mmol). Después de 1 h, se añadió EDCI adicional (374 mg, 1,95 mmol). Después de 1 h adicional, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y después con salmuera. La capa orgánica se secó orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió en 10 ml de dioxano y 1 ml de agua. Se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (774 µl, 10,4 mmol) seguido de una solución de NaOH (ac) (62 mg, 1,56 mmol en 500 µl de agua). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con salmuera (3 X). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió luego en MeOH (50 ml) y se agitó en un baño de hielo. Luego se añadió borohidruro de sodio (98 mg, 2,6 mmol) en una porción. Después de 30 min, se añadió borohidruro de sodio adicional (98 mg, 2,6 mmol). Después de 30 min adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ salmuera (ac) y. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (% acetato de etilo en hexanos 0-50) para proporcionar el producto intermedio **3j** (360 mg, 61%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,21 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,41 (s, 3H). MS m/z = 454,0 [M+1], 452,2 [M-1].

Intermedio 3k - *terc*-butilo (7-((3aS,4S,6S,6aS)-6-((bis(4-metoxifenilo) (fenilo)metoxi)metilo)-6-(hidroximetilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato

[0179] Intermedio **3j** (360 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM anhidro y se agitó bajo nitrógeno a atmósfera en un baño de hielo. Se añadió TEA (220 µl, 1,58 mmol) seguido de DMTrCl (401 mg, 1,19 mmol). Después de 90 minutos, se añadieron TEA adicional (110 µl) y DMTrCl (134 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para proporcionar el intermedio **3k** (453 mg, 76%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 4H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 2H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,72 (m, 6H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,60 (m, 12H), 1,40 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H). MS *m/z* = 778,1 [M+Na], 754,2 [M-1].

5 **Intermedio 3l - *terc*-butilo (7-((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(((*terc*-butildimetilsililo)oxi)metilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato**

10 **[0180]** Intermedio **3k** (453 mg, 0,6 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF anhidra. Luego se añadieron imidazol (123 mg, 1,8 mmol) y TBSCl (136 mg, 0,9 mmol). Después de 2 h, se añadieron imidazol adicional (123 mg, 1,8 mmol) y TBSCl (136 mg, 0,9 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermedio **3l** (519 mg, 99%) MS *m/z* = 892,1 [M+Na], 868,3 [M-1].

Intermedio 3m - *terc*-butilo (7-((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(((*terc*-butildimetilsililo)oxi)metilo)-6-(hidroximetilo)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato

20 **[0181]** El intermedio **3l** (519 mg, 0,60 mmol) se disolvió en 6 ml de DCM y se agitó en un baño de hielo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la reacción una solución de PTSA (125 mg, 0,66 mmol) en 6 ml de MeOH. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para proporcionar intermedio **3m** (254 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 4H), 1,71 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 5,8 Hz, 9H), 1,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 9H), 0,10 (m, 6H). MS *m/z* = 568,0 [M+1], 566,2 [M-1].

30 **Intermedio 3n - *terc*-butilo (7-((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(((*terc*-butildimetilsililo)oxi)metilo)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ilo)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-ilo)carbamato**

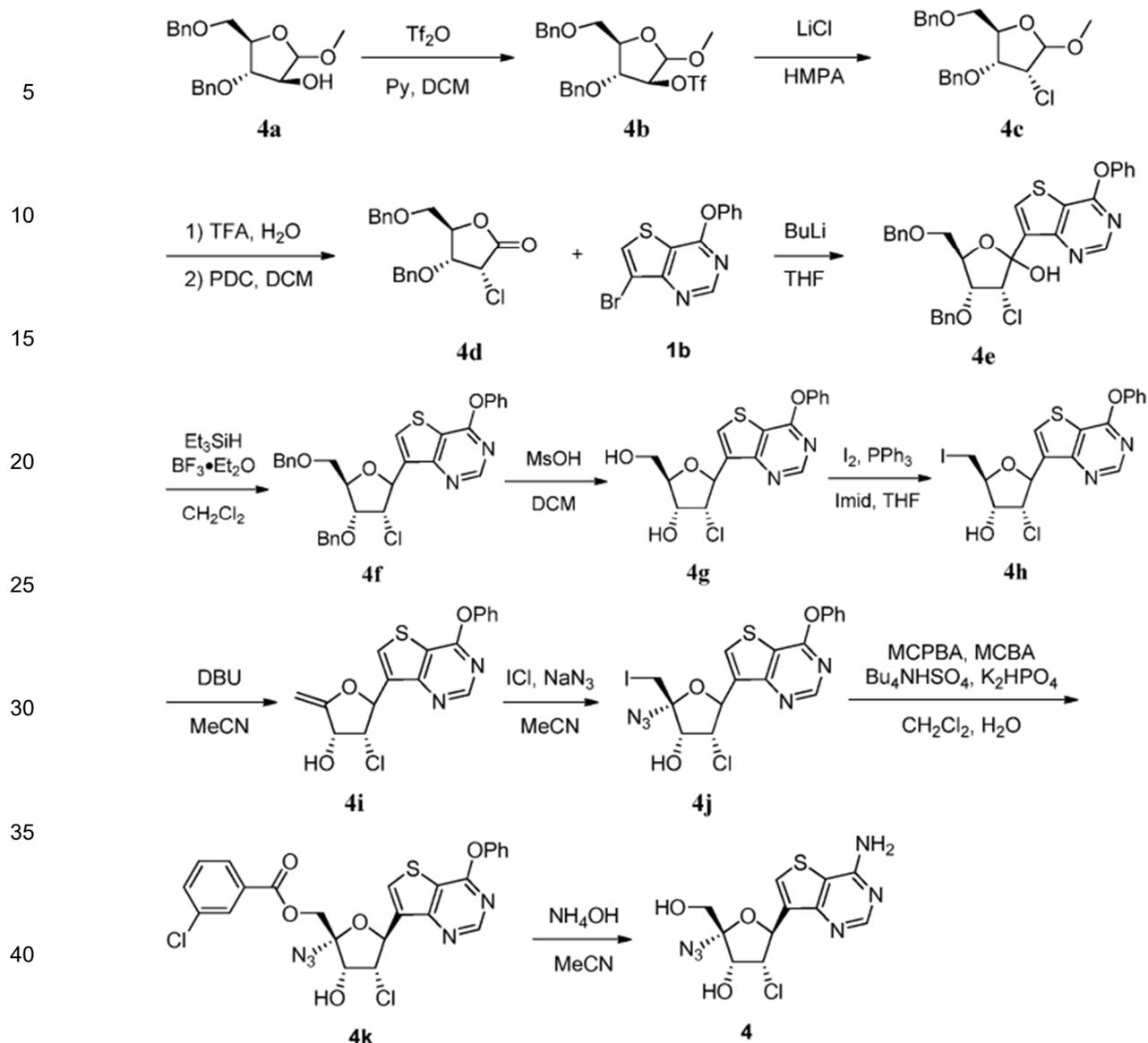
[0182] Intermedio **3m** (100 mg, 0,176 mmol) se disolvió en 3 ml de DMSO anhidro y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió EDCI (51 mg, 0,26 mmol) en una porción seguido de trifluoroacetato de piridina (17 mg, 0,088 mmol). Después de 45 minutos, se añadió EDCI adicional (51 mg, 0,26 mmol). Después de 30 minutos, se añadió EDCI adicional (75 mg). Después de 30 minutos, se añadió EDCI adicional (75 mg). Después de 30 min, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió en 5 ml de piridina anhidra. Luego se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (18 mg, 0,264 mmol). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ (acuoso) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió luego en 5 ml de acetonitrilo. Luego se añadió CDI (43 mg, 0,264 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió CDI adicional (45 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ salmuera (ac). Se secó entonces la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para proporcionar el intermedio **3n** (88 mg, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (dd, *J* = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,14 - 7,93 (m, 1H), 5,68 (dt, *J* = 3,4, 2,1 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 3H), 1,67 - 1,54 (m, 9H), 1,47 - 1,36 (m, 3H), 1,01 - 0,88 (m, 9H), 0,20 - 0,07 (m, 6H). MS *m/z* = 563,0 [M+1], 561,2 [M-1].

Ejemplo 3-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-S-(4-aminotieno[3,2-*d*]pirimidina-7-ilo)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo

55 **[0183]** Intermedio **3n** (88 mg, 0,156 mmol) se disolvió en 5 ml de una solución de TFA/H₂O (1:1). Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en una solución de bicarbonato de trietilamonio 20 mM y se purificó con HPLC prep (acetonitrilo al 2-70% en agua) para proporcionar el ejemplo **3** (39 mg, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 7,2, 5,4 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H). MS *m/z* = 309,1 [M+1], 307,1 [M-1].

Ejemplo 4-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-Aminotieno[3,2-*d*]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-cloro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol

65 **[0184]**



45 **Intermedio 4b - (3S,4R,5R)-4-(Benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-2-metoxitetrahidrofurano-3-ilo trifluorometanosulfonato.**

50 **[0185]** A una solución del intermedio **4a** (Comprado de Combi-Blocks, 1,4 g, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) y piridina (15 ml) se le añadió anhídrido trifílico 1 M en DCM (12,2 ml) durante 15 minutos en un baño de hielo. La mezcla se agitó en baño de hielo durante 30 min, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico y se co-evaporó con tolueno. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 40% en hexanos) para dar el compuesto **4b** (1,2 g, 62%) como un jarabe.

55 **Intermedio 4c - (2R,3R,4R)-3-(Benciloxi)-2-((benciloxi)metilo)-4-cloro-5-metoxitetrahidrofurano.**

60 **[0186]** Una mezcla del compuesto **4b** (1,9 g, 4,00 mmol) y LiCl (845 mg, 20,00 mmol) en HMPA (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (4x), se secó con sulfato de sodio, concentrado *al vacio*, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 30% en hexanos) para dar el compuesto **4c** como una mezcla anomérica (800 mg del isómero de movimiento más rápido, 300 mg del isómero de movimiento más lento) como jarabe (76%): para anómero de movimiento más lento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,07 (m, 10H), 5,02 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 3,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,36 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H).

65 **Intermedio 4d - (3R,4R,5R)-4-(Benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-clorodihidrofurano-2(3H)-ona.**

[0187] El compuesto **4c** (3,0 g, 8,27 mmol) se disolvió en TFA (10 ml)-agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se calentó a 50°C durante 4 h, y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 50% en hexanos) para dar un lactol intermedio (2,1 g, 72%) como un jarabe. El producto intermedio de lactol (2,1 g, 6,02 mmol) se disolvió luego en cloruro de metileno (40 ml) y se trató con 4 A MS (5 g) y dicromato de piridinio (6,80 g, 18,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 0 a 30% en hexanos) para dar el compuesto **4d** (1,7 g, 81%) como un jarabe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,23 (m, 10H), 4,76 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 4,63 -4,51 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,3, 2,6 Hz, 1H).

Intermedio 4e - (3R,4R,5R)-4-(Benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-cloro-2-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-2-ol.

[0188] A la solución del compuesto **4d** (1,7 g, 4,90 mmol) y el compuesto **1b** (2,08 g, 5,88 mmol) en THF (40 ml) a -78°C se añadió 1 M BuLi (2,35 ml, 5,88 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego se añadió AcOH (2 ml). La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 60% en hexanos) para dar el compuesto **4e** (2,82 g, 35%). MS *m/z* 575 [M+1].

Intermedio 4f - 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(Benciloxi)-5-((benciloxi)metilo)-3-clorotetrahidrofurano-2-ilo)-4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina

[0189] El compuesto **4e** (2,0 g, 1,74 mmol) se suspendió en DCM (20 ml) y TES (5,56 ml, 34,78 mmol), y luego se añadieron eterato BF₃ (1,12 ml, 8,70 mmol) en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio bajo agua con hielo. Luego, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 50% en hexanos) para dar el compuesto **4f** (460 mg, 22%) como una espuma blanca. MS *m/z* 559 [M+1].

Intermedio 4g - (2R,3R,4R,5S)-4-Cloro-2-(hidroximetilo)-5-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-3-ol.

[0190] A la solución del compuesto **4f** (460 mg, 0,53 mmol, 64% de pureza) en DCM (5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,9 ml, 13,16 mmol) gota a gota en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, se neutralizó con TEA, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH 0 a 5% en DCM) para dar el compuesto **4g** (77 mg, 39%) como un sólido gris ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 2H), 5,23 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,97 (dd, *J* = 10,0, 4,4 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 12,7, 1,4 Hz, 1H). MS *m/z* 379 [M+1].

Intermedio 4h - (2S, 3R, 4R, 5S)-4-Cloro-2-(yodometilo)-5-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-3-ol.

[0191] A la mezcla del compuesto **4g** (100 mg, 0,264 mmol), Ph₃P (104 mg, 0,396 mmol) e imidazol (27 mg, 0,396 mmol) en THF (4 mL) se le añadió yodo (101 mg, 0,396 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para solución 5 aq NaHCO₃ (2 ml) se añadió. La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 60% en hexanos) para dar el compuesto **4h** (97 mg, 75%) como un sólido blanco. MS *m/z* 489 [M+1].

Intermedio 4j - (2S,3R,4R,5S)-2-Azido-4-cloro-2-(yodometilo)-5-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-3-ol.

[0192] El compuesto **4h** (90 mg, 0,184 mmol) y DBU (0,165 ml, 1,11 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, se lavó con agua, se secó bajo sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo crudo **4i**, que se secó a alto vacío y se usó directamente en la siguiente reacción.

[0193] A la suspensión de azida de sodio (127 mg, 1,954 mmol) en MeCN a 0°C se añadió ICl (0,021 mL, 0,421 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota residuo crudo de **4i** (66 mg, 0,184 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y se añadió tiosulfato de sodio (0,2 ml). La mezcla se agitó luego durante 10 minutos, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 50% en hexanos) para dar el compuesto **4j** (30 mg, 31%, como mezcla isomérica 1,3:1) como un sólido blanco. MS *m/z* 530 [M+1].

Intermedio 4k - ((2R,3R,4R,5S)-2-Azido-4-cloro-3-hidroxi-5-(4-fenoxitieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)tetrahidrofurano-2-ilo)metilo 3-clorobenzoato.

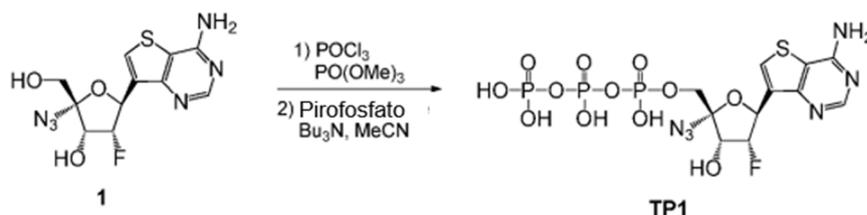
[0194] Una mezcla del compuesto **4j** (30 mg, 0,057 mmol), MCBA (22 mg, 0,142 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (20 mg, 0,057 mmol), y fosfato dibásico de potasio (52 mg, 0,227 mmol) se enfrió en baño de hielo y luego mCPBA (51 mg, 0,227 mmol) se añadió vigorosamente agitando. La mezcla resultante se agitó durante 3 h en agua con hielo y 1 h a temperatura ambiente. Luego se añadió solución de tiosulfato de sodio (0,5 ml) en un baño de hielo. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 0 a 30% en hexanos) para dar el compuesto **4k** (7 mg, 22%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 5,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H). MS *m/z* 558 [M+1].

Ejemplo 4 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-Aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-cloro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol.

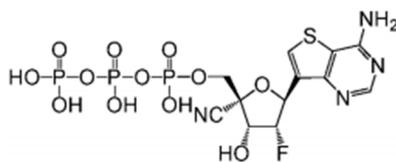
[0195] Una mezcla del compuesto **4k** (7 mg, 0,013 mmol), concentrada de hidróxido de amonio acuoso (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) se calentó a 70°C en un matraz sellado durante 48 h. La mezcla resultante se concentró *al vacío*, se disolvió en metanol (1 ml) y se purificó con HPLC (acetonitrilo del 0 al 30% en agua en 20 minutos) para dar el compuesto **4** (2,7 mg, 63%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H). MS *m/z* = 343 (M+1).

Trifosfato (TP) Ejemplos**[0196]****Ejemplo TP1 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metilo trifosfato de tetrahidrógeno**

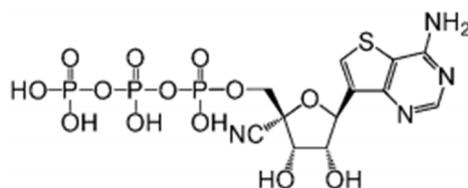
[0197] a una solución de ejemplo **1** (15 mg, 0,046 mmol) y NaHCO₃ (10 mg, 0,119 mmol) en fosfato de trimetilo (0,6 mL) a 0°C se añadió POCl₃ (50 mg, 0,326 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h. La HPLC de intercambio iónico mostró aproximadamente un 65% de conversión. Se añadió una solución de sales de tributilamina pirofosfato (250 mg, 0,688 mmol) en MeCN (0,6 ml), seguido de tributilamina (121 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con solución de tampón de bicarbonato de trietilamonio acuoso (1 M, 6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h, luego se concentró y se evaporó conjuntamente con agua dos veces. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y se cargó a una columna de intercambio iónico, se eluyó con H₂O, a continuación, 10-35% de bicarbonato de trietilamonio tampón (1M)-H₂O. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y co-evaporaron con H₂O para dar aproximadamente 20 mg de material. El material se disolvió en H₂O (1 ml), y se trató con solución acuosa de NaOH (1 N, 0,12 ml), se concentró a aproximadamente 0,5 ml, y se purificó con columna C-18, eluyendo con H₂O. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron para dar el trifosfato **TP1** deseado como la sal tetrasódica (14 mg, 47%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,73 (d, *J* = 24 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 55,6, 4,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 28,0, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (br s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, D₂O) δ -195,32 a -195,60 (m). ³¹P RMN (162 MHz, D₂O) δ -8,16 (d, *J* = 48 Hz, 1P), -14,10 (d, *J* = 48 Hz, 1P), -23,9 (t, *J* = 48 Hz, 1P). MS *m/z* = 566,97 [M+1].

**TP2**

Ejemplo TP2 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metilo trifosfato de tetrahidrógeno

[0198] El Ejemplo TP2 (6 mg, 53%) se preparó como la sal tetrasódica de manera similar al ejemplo TP1 usando el ejemplo 2 como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 24,8$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 54, 4$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 26,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,4 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -193,49 a -193,77 (m). ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,22 (d, $J = 48$ Hz, 1P), -14,45 (d, $J = 48$ Hz, 1P), -24,0 (t, $J = 48$ Hz, 1P). MS $m/z = 550,89$ [$\text{M}+1$].



TP3

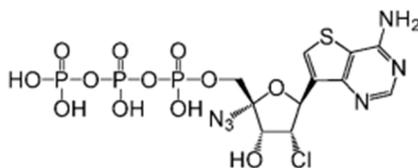
Ejemplo TP3 - ((2R, 3S,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metilo trifosfato de tetrahidrógeno

[0199] El ejemplo TP3 (3 mg, 26%) se preparó como la sal tetrasódica de manera similar al ejemplo TP1 usando el ejemplo 3 como material de partida.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,4 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 4,4, 4,4$ Hz, 1H), 4,18-4,3 (m, 2H). ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -4,27 (d, $J = 48$ Hz, 1P), -10,44 (d, $J = 48$ Hz, 1P), -20,1 (t, $J = 48$ Hz, 1P). MS $m/z = 548,95$ [$\text{M}+1$].

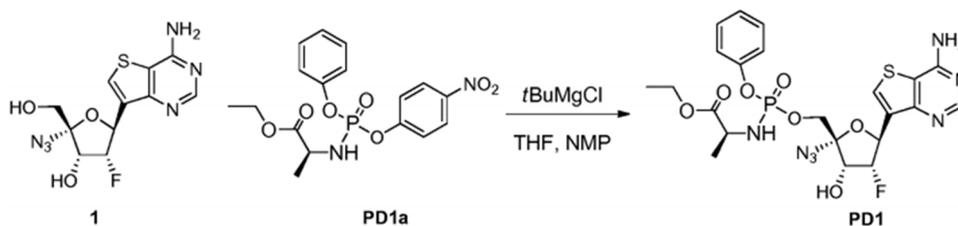
Ejemplo TP4-((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-cloro-3-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

[0200]



TP4

[0201] El ejemplo TP4 se preparó como la sal tetrasódica de manera similar al ejemplo TP1 usando el ejemplo 4 como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H). ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -4,85 (d, $J = 48,4$ Hz, 1P), -10,32 (d, $J = 48,4$ Hz, 1P), -20,44 (t, $J = 48,4$ Hz, 1P). MS $m/z = 582,88$ [$\text{M}+1$].

**Ejemplo PD1-(2S)-etilo 2-((((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofurano-2-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato**

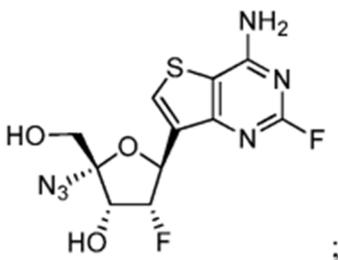
[0202] Ejemplo 1 (5,00 mg, 15,3 μmol) se disolvió en NMP (0,2 ml). Se añadió THF (0,1 ml) seguido de cloruro de magnesio de *terc*-butilo (solución 1,0 M en THF, 0,024 ml, 23 μmol) a TA bajo una atmósfera de argón. Después de 20 minutos, se añadió una solución de PD1a intermedio (preparado según US20120009147A1, 12,1 mg, 30,7 μmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 23 h, se añadieron intermedio adicional PD1a (12,1 mg, 30,7 μmol) y cloruro de magnesio de *terc*-butilo (solución 1,0 M en THF, 0,024 ml, 23 μmol). Después de 5 h, la mezcla resultante se purificó directamente por HPLC preparatoria (columna Phenomenex Synergi 4u Hidro-RR 80Å 150 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo/agua al 40-100%). El diastereómero principal se aisló para proporcionar el

ejemplo **PD1** (1,0 mg, 20%), como un sólido amarillo claro.

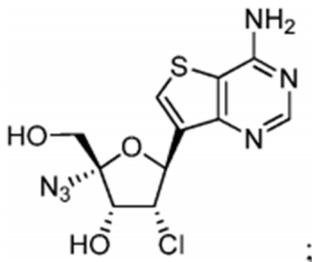
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 - 7,12 (m, 5H), 5,81 (d, $J = 25,1$ Hz, 1H), 5,76 (br s, 1H), 5,25 (dd, $J = 54,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,59 (br d, $J = 24,4$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 11,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,2, 7,1$ Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 4,02 (td, $J = 8,9, 6,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -193,64 (dt, $J = 54,4, 24,4$ Hz). ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 2,57(s). MS $m/z = 581,90$ [M+1].

[0203] También se proporcionan los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se pueden preparar usando los métodos descritos en este documento:

a) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluorotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-fluoro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:

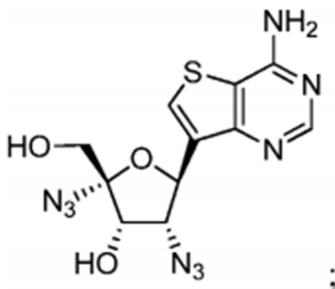


b) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-azido-4-cloro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:



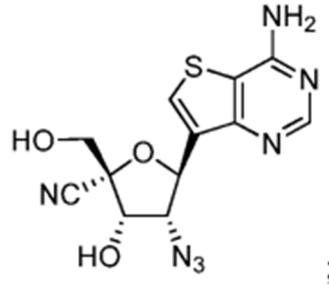
y

c) (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2,4-diazido-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:



d) (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-azido-3-hidroxi-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo:

5

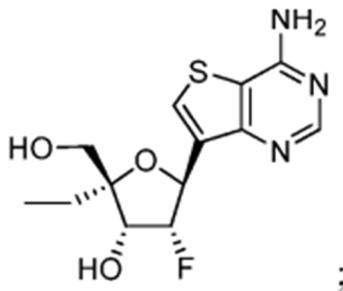


10

e) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-etilo-4-fluoro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:

15

20

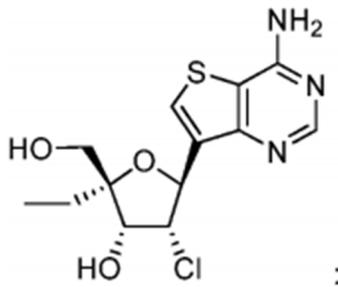


25

f) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-cloro-2-etilo-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:

30

35

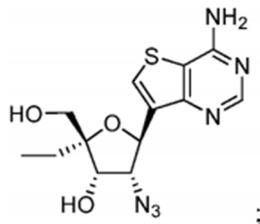


40

g) (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-azido-2-etilo-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:

45

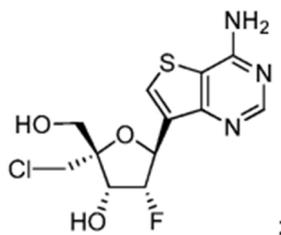
50



55

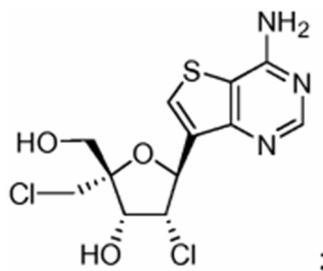
h) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-2-(clorometilo)-4-fluoro-2-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-3-ol:

60



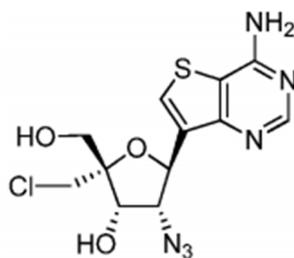
65

i) (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-cloro-2-(clorometilo)-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:



y

j) (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidina-7-ilo)-4-azido-2-(clorometilo)-2-(hidroximetilo)tetrahidrofurano-3-ol:



Actividad antiviral

[0204] Otro aspecto de la invención se refiere a métodos de inhibición de las infecciones virales, que comprende la etapa de tratar una muestra o sujeto sospechoso de tener dicha inhibición con una composición de la invención.

[0205] Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, 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 solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos como los humanos y materiales artificiales como los cultivos celulares.

[0206] 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 métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los métodos de detección descritos anteriormente, sin embargo, cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo, también es aplicable.

[0207] La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de cribado estándar que se conocen. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando los siguientes protocolos generales.

La actividad antiviral del virus sincitial respiratorio (RSV) y ensayos de citotoxicidad de actividad anti-RSV

[0208] La actividad antiviral contra el RSV se determina usando un ensayo de protección de células citopático infeccioso en células HEp-2. En este ensayo, los compuestos que inhiben la infección viral y/o la replicación producen un efecto citoprotector contra la muerte celular inducida por el virus que puede cuantificarse usando un reactivo de viabilidad celular. Las técnicas utilizadas aquí son adaptaciones novedosas de los métodos descritos en la literatura publicada (Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53.)

[0209] Las células HEp-2 se obtienen de ATCC (Manassas, VI) y se mantienen en medio MEM suplementado con suero bovino fetal al 10% y penicilina/estreptomicina. Las células se pasan dos veces por semana y se mantienen en

una etapa subconfluyente. El stock comercial de la cepa A2 de RSV (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se titula antes de las pruebas de compuestos para determinar la dilución apropiada del stock de virus que genera un efecto citopático deseable en las células HEp-2.

- 5 **[0210]** Para las pruebas antivirales, las células HEp-2 se cultivan en matraces de cultivo celular grandes hasta casi la confluencia, pero no completamente. Los compuestos a analizar están prediluidos en DMSO en placas de dilución de compuestos de 384 pocillos, en un formato de respuesta a la dosis estandarizado de 8 o 40 muestras por placa. Se preparan incrementos de dilución en serie de 3 veces de cada compuesto de prueba en las placas y las muestras de prueba se transfieren a través de un aparato de transferencia acústica (Eco, Labcyte) a 100 nl por pocillo en placas de 384 pocillos de ensayo de cultivo celular. Cada dilución de compuesto se transfiere en muestras simples o cuadruplicadas a placas de ensayo secas, que se almacenan hasta que el ensayo esté listo para comenzar. Los controles positivo y negativo se disponen en forma opuesta en los extremos de la placa en bloques verticales (1 columna).
- 10
- 15 **[0211]** Posteriormente, se prepara una mezcla infecciosa usando una dilución apropiada del stock de virus previamente determinado mediante valoración con células a una densidad de 50.000/ml y se añaden 20 uL/pocillo a las placas de prueba con compuestos mediante automatización (uFlow, Biotek). Cada placa incluye controles negativos y positivos (16 repeticiones cada uno) para crear estándares de inhibición de virus al 0% y 100%, respectivamente. Después de la infección con RSV, las placas de prueba se incuban durante 4 días en una incubadora de cultivo celular a 37°C. Después de la incubación, se agrega un reactivo de viabilidad celular, Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) a las placas de ensayo, que se incuban brevemente, y se mide una lectura luminiscente (Envision, Perkin Elmer) en todas las placas de ensayo. El efecto citopático inducido por RSV, porcentaje de inhibición, se determina a partir de los niveles de viabilidad celular restante. Estos números se calculan para cada concentración probada en relación con los controles de inhibición de 0% y 100%, y el valor de CE₅₀ para cada compuesto se determina por regresión no lineal como una concentración que inhibe el efecto citopático inducido por RSV en un 50%. Se utilizan diversos compuestos potentes de herramientas anti-RSV como controles positivos para la actividad antiviral.
- 20
- 25

Ensayo de citotoxicidad en células HEp-2

- 30 **[0212]** La citotoxicidad de los compuestos probados se determina en células HEp-2 no infectadas en paralelo con la actividad antiviral usando el reactivo de viabilidad celular de manera similar a la descrita anteriormente para otros tipos de células (Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65.). El mismo protocolo que para la determinación de la actividad antiviral se usa para la medición de la citotoxicidad del compuesto, excepto que las células no están infectadas con el VSR. En cambio, se agrega una mezcla celular no infectada a la misma densidad a 20 ul/pocillo a las placas que contienen compuestos prediluidos, también a 100 nl/muestra. Luego se incuban las placas de ensayo durante 4 días seguido de una prueba de viabilidad celular usando la misma adición de reactivo CellTiter Glo y medición de lecturas luminiscentes. Las células no tratadas y las células tratadas con puromicina 2 µM (Sigma, St. Louis, MO) sirven como control de viabilidad celular al 100% y al 0%, respectivamente. El porcentaje de viabilidad celular se calcula para cada concentración de compuesto probada en relación con los controles de 0% y 100% y el valor CC₅₀ se determina por regresión no lineal como una concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50%.
- 35
- 40

Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

- 45 **[0213]** La línea celular MT-4 se obtuvo del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program (Germantown, MD) y se cultivó en medio RPMI-1640 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, Cat # 9160) suplementado con 10% de FBS, 100 unidades/ml de penicilina, 100 unidades/ml de estreptomina y L-Glutamina 2 mM. Las células MT-4 se pasaron dos veces por semana para mantener las densidades celulares por debajo de 0,6 x 10⁶ células/ml. Los medios RPMI-1640 completos que contienen concentraciones 100x de compuesto diluido en serie 3 veces, que van desde 26 nM a 530 µM, se estamparon por cuadruplicado en placas negras de 384 pocillos. Después de la adición del compuesto, 2 x 10³ células MT-4 se añadieron a cada pocillo usando un dispensador de líquido MicroFlo (BioTek, Winooski, VT) y se cultivaron las células durante 5 días a 37°C en un 5% de incubadora CO₂. Después de la incubación, se permitió que las células se equilibraran a 25°C y se determinó la viabilidad celular mediante la adición de 25 µl de reactivo de viabilidad Cell-Titer Glo. La mezcla se incubó durante 10 minutos a 25°C, y la señal de luminiscencia se cuantificó en un lector de placas Victor Luminescence. El valor CC₅₀ se define como la concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50% según lo determinado por la señal Cell-Titer Glo. Los datos se analizaron utilizando el software Pipeline Pilot Plate Data Analytics Collection (Versión 7,0, Accelrys, San Diego, CA). Los valores de CC₅₀ se calcularon a partir de un análisis de regresión no lineal utilizando una ecuación sigmoidea dosis-respuesta de 4 parámetros: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCC50} - X) * \text{HillSlope}})$ donde el superior e inferior se fijaron en 100% y 0% de viabilidad celular, respectivamente. Los valores de CC₅₀ se calcularon como la desviación estándar promedio de ± de 3 experimentos independientes.
- 50
- 55
- 60

65

Ejemplo	CE ₅₀ /μM	HEp-2 CC ₅₀ /μM	MT-4 CC ₅₀ /μM
1	0,208	>100	59
2	6,5	>100	>114
3	5,0	>50	>57
4	>98	>93	93
PD1	0,556	>50	10,4

Preparación de RSV RNP

[0214] Los complejos de ribonucleoproteína de RSV (RNP) se prepararon a partir de un método modificado de Mason *et al* (1). Las células HEp-2 se sembraron a una densidad de $7,1 \times 10^4$ células/cm² en MEM + suero bovino fetal al 10% (FBS) y se dejaron unir durante la noche a 37°C (5% de CO₂). Después de la unión, las células se infectaron con RSV A2 (MOI=5) en 35 ml de MEM + 2% de FBS. A las 20 horas después de la infección, el medio se reemplazó con MEM + FBS al 2% suplementado con 2 μg/ml de actinomicina D y se volvió a 37°C durante una hora. Las células se lavaron una vez con PBS y se trataron con 35 ml de PBS + 250 μg/ml de lisolecitina durante un minuto, después de lo cual se aspiró todo el líquido. Las células se recogieron al introducirlas en 1,2 ml de tampón A [acetato TRIS 50 mM (pH 8,0), acetato potásico 100 mM, DTT 1 mM y actinomicina D 2 μg/ml] y se lisaron por paso repetido a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El lisado celular se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g durante 10 minutos a 4°C. Se retiró el sobrenadante (S1) y se rompió el sedimento (P1) en 600 μl de tampón B [acetato de TRIS 10 mM (pH 8,0), acetato de potasio 10 mM y MgCl₂ 1,5 mM] suplementado con Triton X-100 al 1% por repetición paso a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g durante 10 minutos a 4°C. Se retiró el sobrenadante (S2) y se rompió el sedimento (P2) en 600 μl de tampón B suplementado con 0,5% de desoxicolato y 0,1% de Tween 40. El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g durante 10 minutos a 4°C. La fracción sobrenadante (S3), que contiene los complejos enriquecidos de RSV RNP, se recogió y la concentración de proteína se determinó por absorbancia UV a 280 nm. Las fracciones alícuotas de RSV RNP S3 se almacenaron a -80°C.

Ensayo RSV RNP

[0215] Las reacciones de transcripción contenían 25 μg de complejos de RSV RNP en 30 μl de tampón de reacción [mM TRIS-acetato 50 (pH 8,0), acetato 120 mM de potasio, 5% de glicerol, 4,5 mM MgCl₂, DTT 3 mM, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-tetraacético (EGTA) 2 mM, 50 μl/ml de BSA, 2,5 U RNasin (Promega), ATP, GTP, UTP, CTP y 1,5 uCi [α -³²P] NTP (3000 Ci/mmol)]. El nucleótido radiomarcado utilizado en el ensayo de transcripción se seleccionó para que coincida con el análogo de nucleótido que se está evaluando para la inhibición de la transcripción de RSV RNP. Se añadió NTP frío y competitivo a una concentración final de la mitad de su K_m (ATP= 20 μm, GTP= 12,5 μm, UTP= 6 μm y CTP= 2 μm). Los tres nucleótidos restantes se añadieron a una concentración final de 100 μm.

[0216] Para determinar si los análogos de nucleótidos inhibían la transcripción de RSV RNP, los compuestos se añadieron usando una dilución en serie de 6 etapas en incrementos de 5 veces. Después de una incubación de 90 minutos a 30°C, las reacciones RNP se detuvieron con 350 μl de tampón de lisis Qiagen RLT y el ARN se purificó usando un kit Qiagen RNeasy 96. El ARN purificado se desnaturalizó en tampón de carga de muestra de ARN (Sigma) a 65°C durante 10 minutos y se ejecutó en un gel de agarosa/MOPS al 1,2% que contenía formaldehído 2M. El gel de agarosa se secó y se expuso a un cribado de Storm phosphorimager y se desarrolló usando un Storm phosphorimager (GE Healthcare). La concentración de compuesto que redujo transcripciones radiomarcadas totales en un 50% (CI₅₀) se calculó por análisis de regresión no lineal de dos repeticiones.

Referencia

[0217]

1) Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. y Liuzzi, M. (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor. *Nucleic Acids Research*, 32, 4758-4767.

Ejemplo	CI ₅₀ /μM
TP1	0,076
TP2	0,042
TP3	0,036
TP4	0,2

REIVINDICACIONES

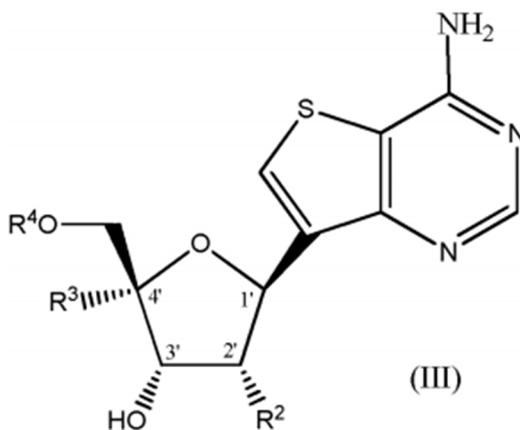
1. Un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

10

15

20



en donde:

25

R² es F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃;

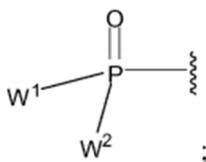
R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂, CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe; y

R⁴ es

30

(a) un grupo de la fórmula:

35



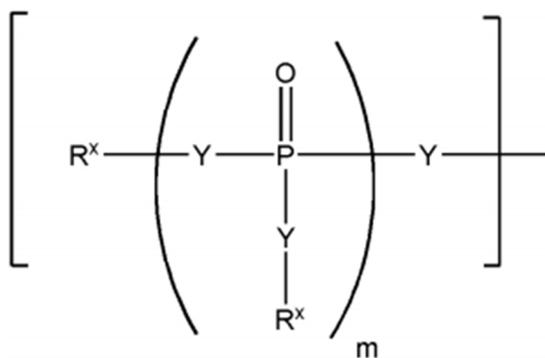
40

en donde W¹ y W² son cada uno, independientemente, OH o un grupo de la Fórmula Ia:

45

50

55



Formula Ia

60

en donde:

cada Y es independientemente un enlace u O;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^x es H, halógeno u OH;

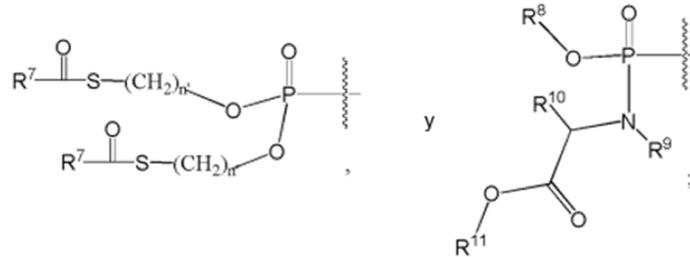
o

65

(b) seleccionado de:

5

10



15

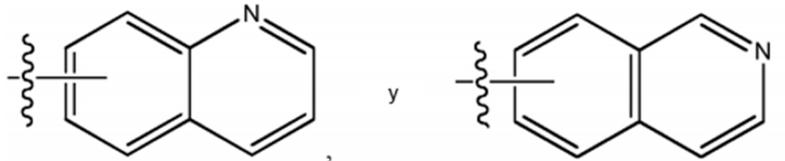
en donde:

n' se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

R^7 se selecciona de C_1 - C_8 alquilo, $-OC_1$ - C_8 alquilo, bencilo, $-O$ -bencilo, $-CH_2$ - C_3 - C_6 cicloalquilo, $-O$ - CH_2 - C_3 - C_6 cicloalquilo y CF_3 ;

20

R^8 se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,



30

R^9 se selecciona de H y CH_3 ;

R^{10} se selecciona entre H o C_1 - C_6 alquilo;

R^{11} se selecciona de H, C_1 - C_8 alquilo, bencilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y $-CH_2$ - C_3 - C_6 cicloalquilo.

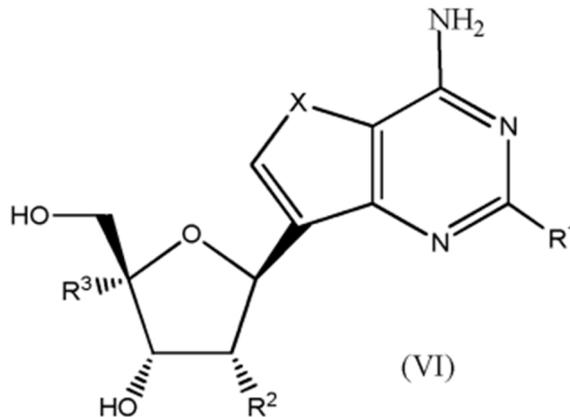
2. Un compuesto de Fórmula (VI):

35

40

45

50



en donde:

55

X se selecciona del grupo de O, S y NH;

R^1 se selecciona entre el grupo de H, CH_3 , F, Cl, y NH_2 ;

R^2 se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH_2 , CN y N_3 ; y

R^3 se selecciona del grupo de CN, N_3 , metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH_2F , CHF_2 , CH_2Cl , CH_2SMe y CH_2OMe ;

60

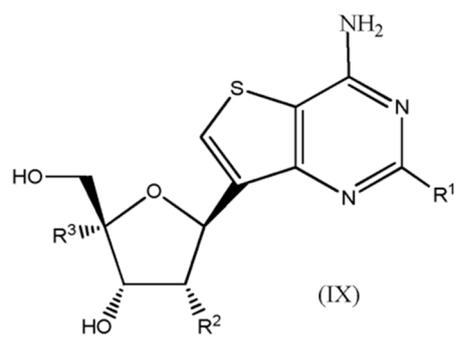
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la Reivindicación 2 de Fórmula (IX):

65

5

10



en donde:

15

R¹ se selecciona del grupo de H, CH₃, F, Cl y NH₂;
 R² se selecciona del grupo de F, Cl, OH, NH₂, CN y N₃; y
 R³ se selecciona del grupo de CN, N₃, metilo, etilo, propilo, vinilo, propenilo, etinilo, CH₂F, CHF₂,
 CH₂Cl, CH₂SMe y CH₂OMe;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la Reivindicación 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H.

25

5. Un compuesto de la Reivindicación 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es F.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

30

- (a) R² es F; o en donde
- (b) R² es Cl; o en donde
- (c) R² es N₃.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

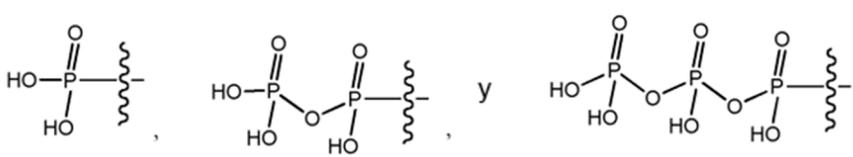
35

- (a) R³ se selecciona del grupo de CN y N₃; o en donde
- (b) R³ se selecciona del grupo de metilo, etilo, y propilo; o en donde
- (c) R³ se selecciona del grupo de CH₂F, CHF₂ y CH₂Cl.

40

8. Un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona del grupo de:

45



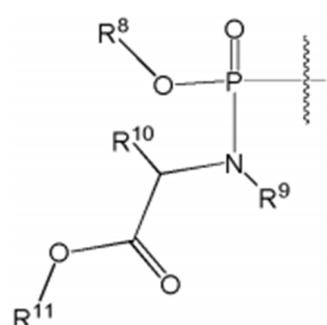
50

9. Un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es:

55

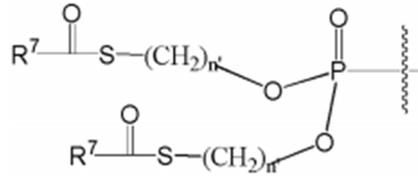
60

65



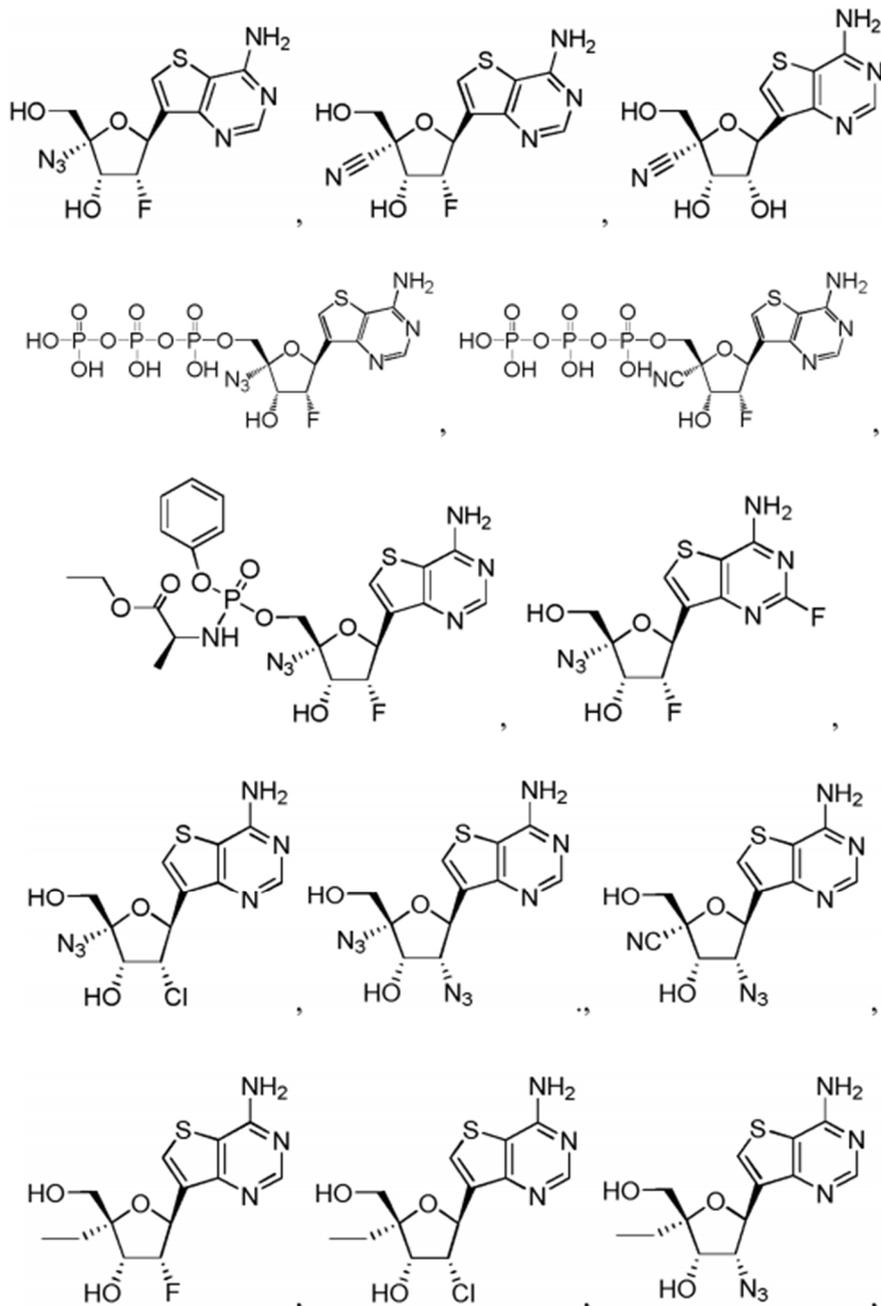
en donde R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es:

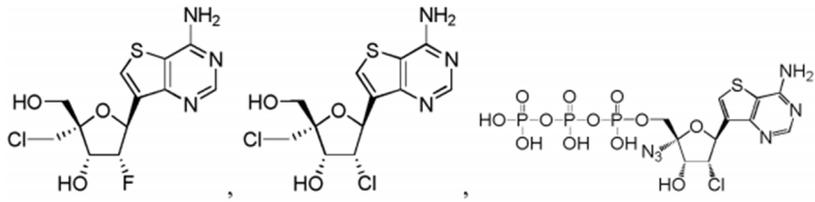


en donde n' se selecciona de 1, 2, 3 y 4; y R⁷ se selecciona del grupo de C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, bencilo, -O-bencilo, -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, -O-CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, y CF₃.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo de:



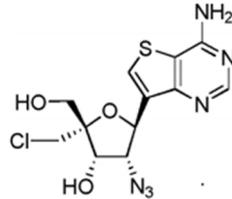
5



10

y

15



20

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

13. Un método para fabricar un medicamento destinado al tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio en un ser humano, el método **caracterizado porque** se usa un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por virus respiratorio sincitial en una persona.

35

40

45

50

55

60

65