



No. 12-050579- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA

54. TITULO TRATAMIENTO ANTIVIRAL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

GILEAD SCIENCES, INC.

71. SOLICITANTE _____

FOSTER CITY, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DOMICILIO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050579- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GILEAD SCIENCES, INC.

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; METOBO, Samuel, E.; RAY, Adrian, S.; XU, Jie.

Dirección: 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040, Estados Unidos de América; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070, Estados Unidos de América; 35329 Severn Drive, Newark, CA 94560, Estados Unidos de América; 19 Pilot Circle, Redwood City, CA 94065, Estados Unidos de América; 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América; respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/049471

Fecha 20.09.2010

Publicación Internacional No WO 2011/035231 A1

Fecha 24.03.2011

6 Título (54): ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

21.09.2009

61/244,297

9 Comprobante de pago No. 12-26837, 12-26896, 12-26876, 12-26877

Fecha 22.03.2012

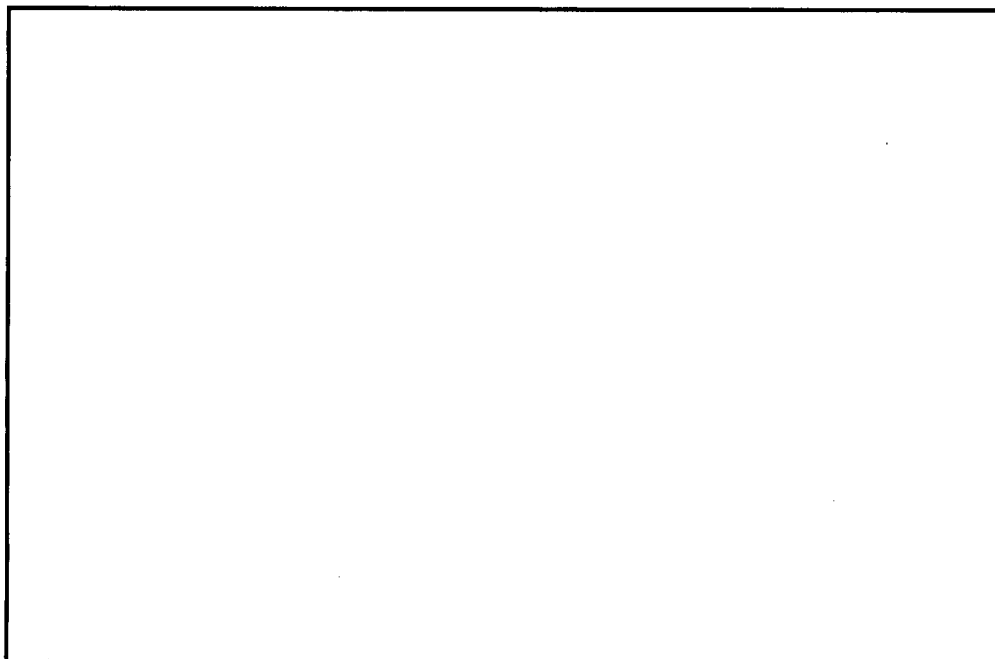
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

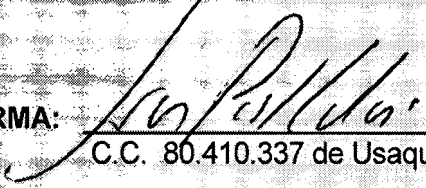
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 420.000 (14*\$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

- / -



No. 12 - 0026837

Bogotá D.C., Marzo 15 de 2012 - 17:08:52

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891670	15/03/2012	49.220.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050579- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 15 de 2012 - 17:09:02

AS 120280

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0026896

Bogotá D.C., Marzo 15 de 2012 - 17:08:52

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891670	15/03/2012	49.220.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	300.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
			=====	

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050579- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 15 de 2012 - 17:09:04

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0026876

Bogotá D.C., Marzo 15 de 2012 - 17:08:52

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891670	15/03/2012	49.220.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050579- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 15 de 2012 - 17:09:03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0026877	
				Bogotá D.C., Marzo 15 de 2012 - 17:08:52	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891670	15/03/2012	49.220.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00	
				\$60.000.00	
=====					
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-050579- -00000-0000 Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 172					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 15 de 2012 - 17:09:03					

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 March 2011 (24.03.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/035231 A1(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2010/049471(22) International Filing Date:
20 September 2010 (20.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/244,297 21 September 2009 (21.09.2009) US(71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, CA 94404 (US).

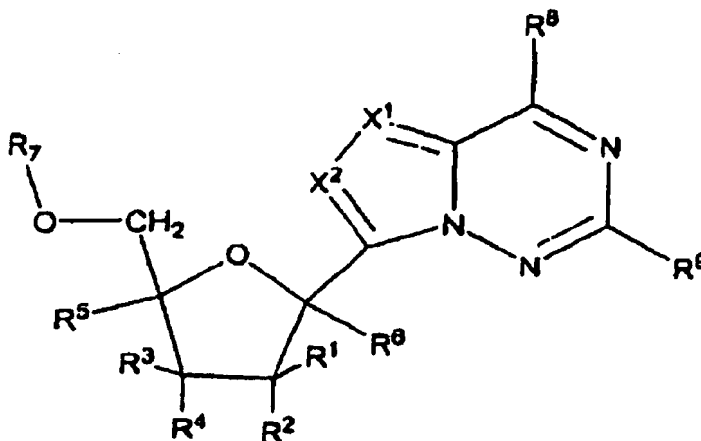
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHO, Aesop
[US/US]; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA
94040 (US). KIM, Choung, U. [US/US]; 1750 Elizabeth
Street, San Carlos, CA 94070 (US). METOBO, Samuel,
E. [KE/US]; 35329 Severn Drive, Newark, CA 94560
(US). RAY, Adrian, S. [US/US]; 19 Pilot Circle, Red-
wood City, CA 94065 (US). XU, Jie [US/US]; 812 Rigel
Lane, Foster City, CA 94404 (US).(74) Agents: WARD, John et al.; Gilead Sciences, Inc., 333
Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 2'-FLUORO SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT



(57) Abstract: Provided are pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinyl, imidazo(1,2-f)[1,2,4]triazinyl, and [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinyl nucleosides, nucleoside phosphates and prodrugs thereof, wherein the 2' position of the nucleoside sugar is substituted with halogen and carbon substituents. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of Flaviviridae virus infections, particularly hepatitis C infections caused by both wild type and mutant strains of HCV.

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, *et ál.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus* causan muchas enfermedades animales económicamente importantes tales como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcino) y enfermedad de frontera de la oveja (BDV), su importancia en la enfermedad humana no está tan bien caracterizada (Moennig, V., *et ál.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *flavivirus* son responsables de enfermedades humanas importantes tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo occidental (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapata, el virus Junín, la encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia de virus *Flaviviridae* causan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. *et ál.* J Hepatol. 32:98-112, 2000) por lo que un importante foco de la investigación antiviral actual está dirigida hacia el desarrollo de métodos mejoradas para el tratamiento de las infecciones por VHC crónicas en humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American,

Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et ál., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; et ál., *Nat. Rev. Micro.* **2007**, 5(6), 453-463). Una cantidad de tratamientos contra el VHC son reseñados por Bymock et ál. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es una de las dianas mejor estudiadas para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos contra el VHC. La polimerasa NS5B es una diana para inhibidores en ensayos clínicos humanos anteriores (Sommadosi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido caracterizadas extensivamente a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de análisis para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Las dianas bioquímicas tales como NS5B son importantes para desarrollar terapias contra el VHC ya que el VHC no se replica en laboratorio y existen dificultades para llevar a cabo ensayos basados en células y sistemas animales preclínicos.

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo nucleósido, e interferón-alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de las infecciones por HCV crónicas en humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et ál. *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes infectados con algunos genotipos exhiben un beneficio persistente cuando se les proporciona este tratamiento. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos nucleosídicos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 y WO2008/141079, pero los tratamientos adicionales para las infecciones por HCV todavía no se encuentran disponibles para pacientes.

Las curas virológicas de pacientes con infección por VHC crónica son difíciles de lograr debido a la gran cantidad de producción diaria de virus en pacientes infectados crónicamente y la alta mutabilidad espontánea del virus del

VHC (Neumann, et ál., *Science* **1998**, 282, 103-7; Fukimoto, et ál., *Hepatology*, **1996**, 24, 1351-4; Domingo, et ál., *Gene*, **1985**, 40, 1-8; Martell, et ál., *J. Virol.* **1992**, 66, 3225-9. Se ha demostrado que los análogos nucleosídicos anti-virales experimentales inducen mutaciones viables en el virus del VHC tanto *in vivo* como *in vitro* (Migliaccio, et ál., *J. Biol. Chem.* **2003**, 926; Carroll, et ál., *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **2009**, 926; Brown, A. B., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, 18, 709-725). Por lo tanto, los fármacos con propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad potenciada contra las cepas resistentes del virus; biodisponibilidad oral mejorada; menos efectos secundarios indeseables y semivida eficaz prolongada *in vivo* (De Francesco, R. et ál. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16) se necesitan urgentemente.

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

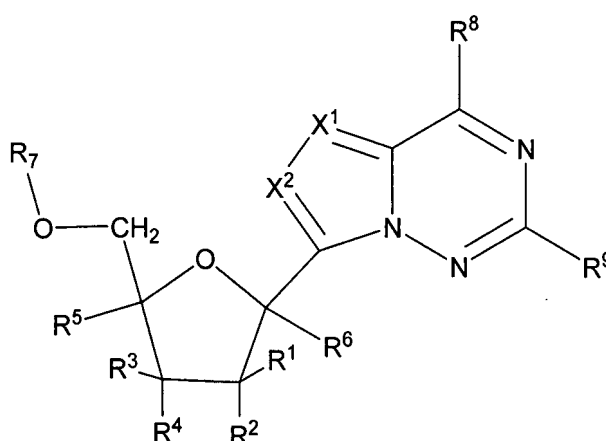
Los ribósidos de nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo con actividad antiviral, anti-VHC y anti-RdRp han sido descritos por Babu, Y. S., WO2008/089105 y WO2008/141079; Cho, et ál., WO2009/132123 y Francom, et ál. WO2010/002877. Butler, et ál., WO2009/132135, ha descrito los nucleósidos pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo anti-virales donde la posición 1' del azúcar del nucleósido es sustituida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos que inhiben los virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos de Fórmula I que

inhiben las polimerasas de ácido nucleico viral, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en vez de las polimerasas de ácido nucleico celulares. Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I son eficaces contra tanto el tipo salvaje como las cepas mutantes S282T del virus del VHC. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I es útil para tratar las infecciones por *Flaviviridae* en humanos y otros animales.

En una modalidad, se proporcionan compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R¹ es alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido o arilalquilo(C₁-C₈);

R² es halógeno;

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

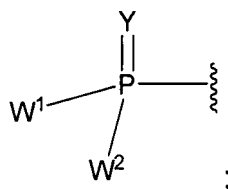
o dos cualquiera de R³, R⁴ o R⁵ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual están unidos forman un enlace doble;

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

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

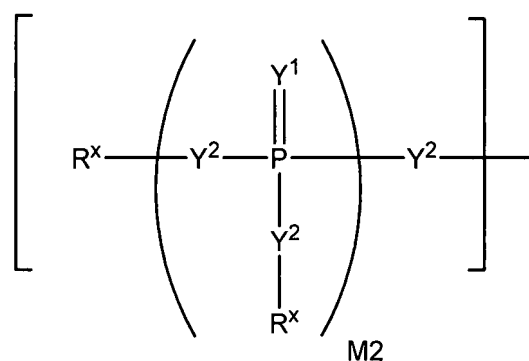
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el restante de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

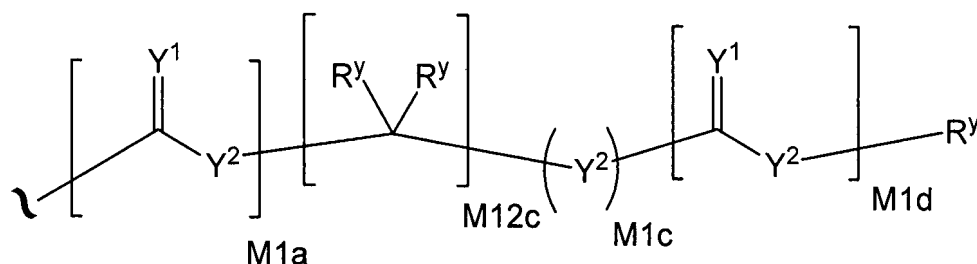
donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, $S(O)$ o $S(O)_2$;

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

M2 es 0, 1 o 2;

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



donde:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;

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

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

cada R es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo donde W^5 es sustituido independientemente con de 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N ;

cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

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

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H , alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxil, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo de cada dicho alquilo(C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

En otra modalidad, se proporcionan compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan compuestos novedosos de la Fórmula I con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin intención de limitarse por

la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN viral y por lo tanto inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como la hepatitis C.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona para combinación un agente farmacéutico que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC, el cual comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I; o sales, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC, el cual comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I; o

sales, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral donde la infección viral es causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapata, el virus Junín, la encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C; administrándole a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VHC en un animal infectado el cual comprende administrarle, es decir, tratar, a dicho animal una composición o formulación farmacéutica de combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

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

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

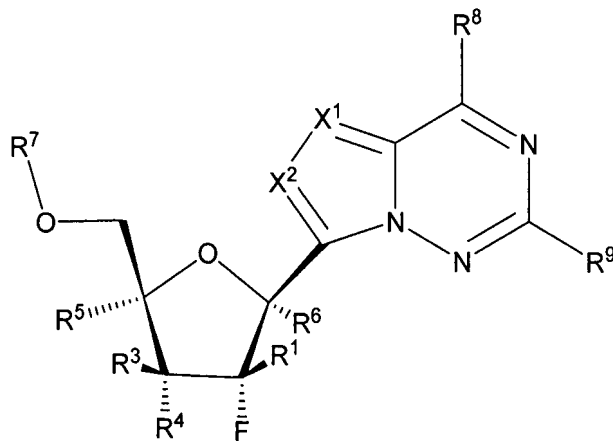
En otro aspecto, la invención también proporciona procesos e intermedios novedosos descritos en la presente los cuales son útiles para preparar compuestos de la Fórmula I de la invención.

En otros aspectos, se proporcionan métodos novedosos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y prueba de los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE EJEMPLO

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas adjuntas. Mientras que la invención se describirá en conjunto con las modalidades enumeradas, se entenderá que no se pretende que la invención quede limitada a dichas modalidades. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención.

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula I son representados por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R^1 es alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido o arilalquilo(C_1-C_8);

cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido o arilalquilo(C_1-C_8);

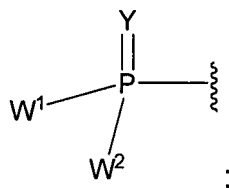
o dos cualquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbonos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual están unidos forman un enlace doble;

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

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

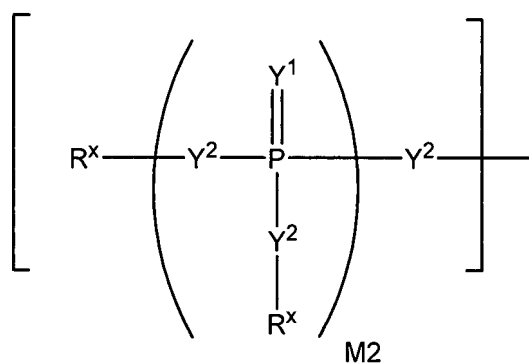
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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



cada Y o Y^1 es independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el restante W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

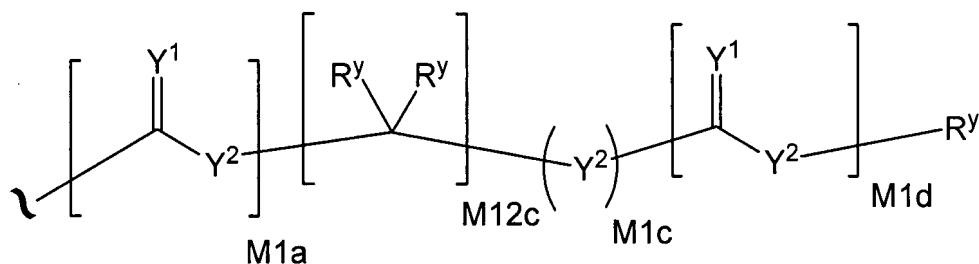
donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

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

M2 es 0, 1 o 2;

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



donde:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;

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

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

cada R es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o heterociclo donde W^5 es sustituido independientemente con de 0 a 3 R^y grupos;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

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

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo de cada dicho alquilo(C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

En una modalidad de la invención de la Fórmula II, R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 .

En una modalidad de la Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En un aspecto de esta modalidad, R^3 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1

es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula II, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta

modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^5 es N_3 .

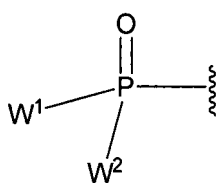
En otra modalidad de la Fórmula II, R^5 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H o OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula II, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

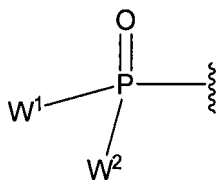
En otra modalidad de la Fórmula II, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6

es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y R⁶ es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃.

En una modalidad de la Fórmula II, R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ o



. En un aspecto de esta modalidad R⁷ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁷ es -C(=O)R¹¹. En otro aspecto de esta modalidad, R⁷ es -C(=O)R¹¹ donde R¹¹ es alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta modalidad, R⁷ es



. En otro aspecto de esta modalidad R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es H u OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a y R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈). En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a y R¹ es alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y R⁶ es CN, OH, o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X²

es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula II, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad X^1 es N. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad, X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

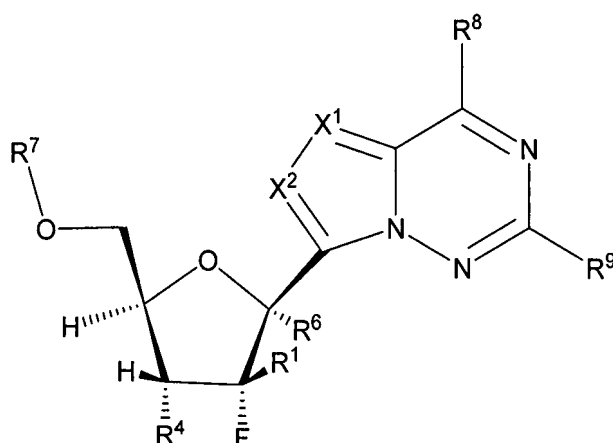
En otra modalidad de la Fórmula II, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En

otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula II, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En

otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula I o de la Fórmula II son representados por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo y todas las variables que restan son definidas según la Fórmula I.

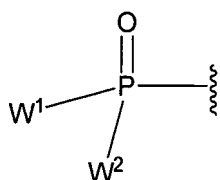
En una modalidad de la Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula III, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro

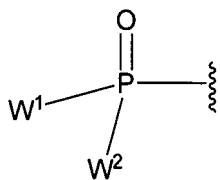
aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula III, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 .

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



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



. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro

aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula III, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad X^1 es N. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad, X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

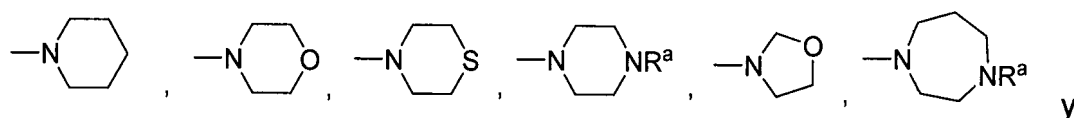
En otra modalidad de la Fórmula III, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo,

CH₂F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂ y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es OH, R⁹ es NH₂ y R¹ es metilo, CH₂F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es OH, R⁹ es NH₂ y R₁ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es H u OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y R⁶ es H.

En otra modalidad de la Fórmula III, cada R¹⁰ es, independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁹ es H, halógeno o NR¹¹R¹². En otro aspecto de esta modalidad, R⁹ es H, halógeno o NR¹¹R¹² y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H o halógeno y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ y R⁹ son cada uno NH₂ y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ es OH, R⁹ es NH₂ y R₁ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es H u OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es CN, OH o CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OR^a, R¹ es metilo y R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH y R¹ es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es OH, R¹ es metilo y al menos uno de X¹ o X² es N. En otro

aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de las Fórmulas I a III, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbocicliualquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8). En otra modalidad, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, el resto $-NR^{11}R^{12}$ puede ser representado por los heterociclos:

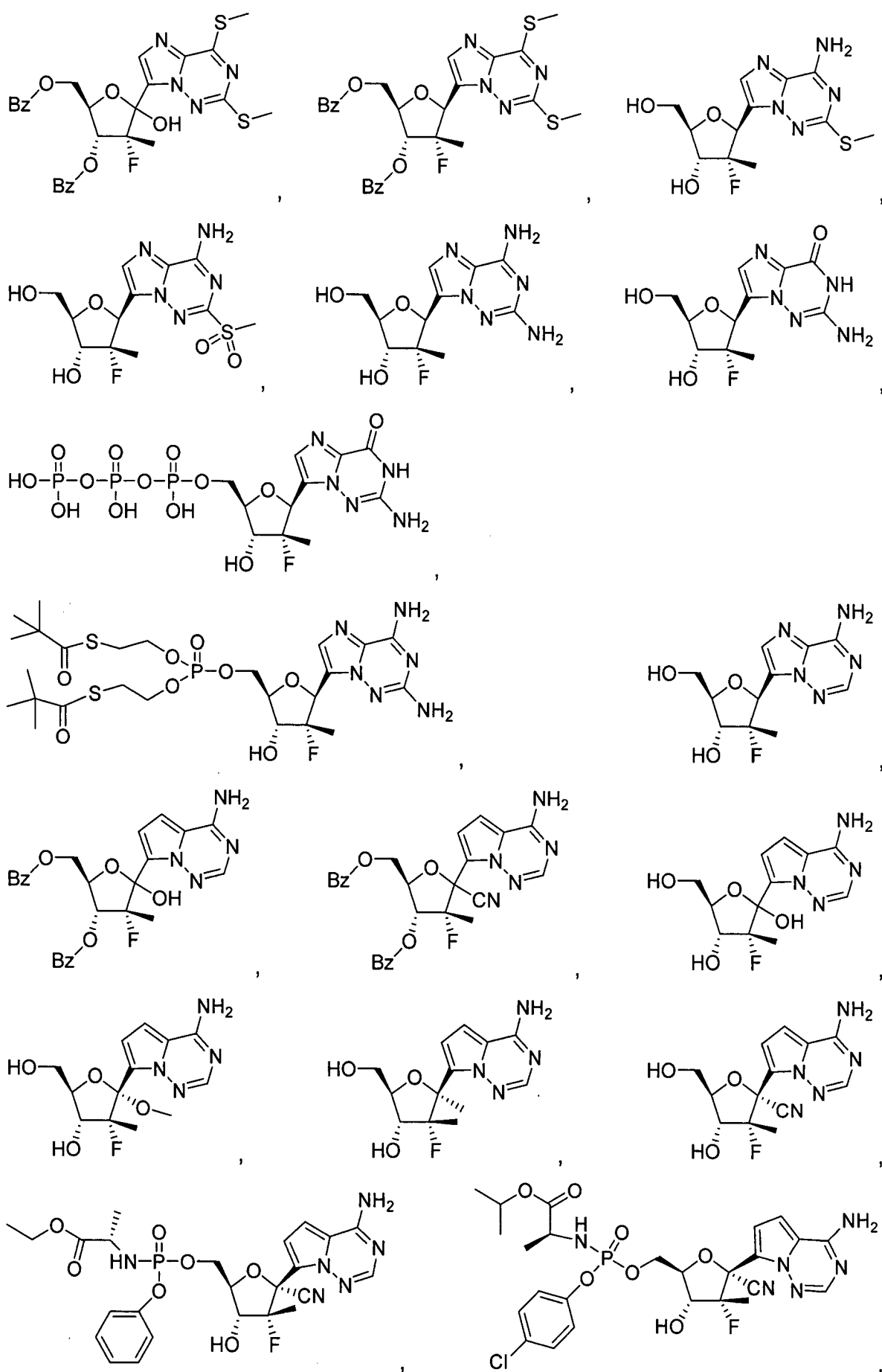


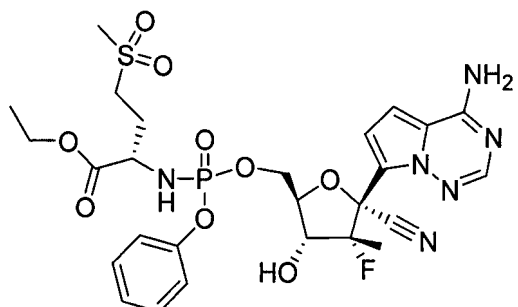
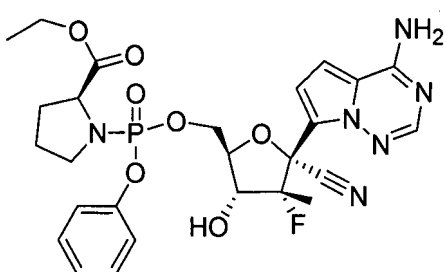
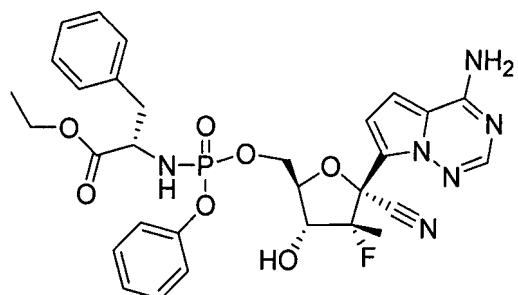
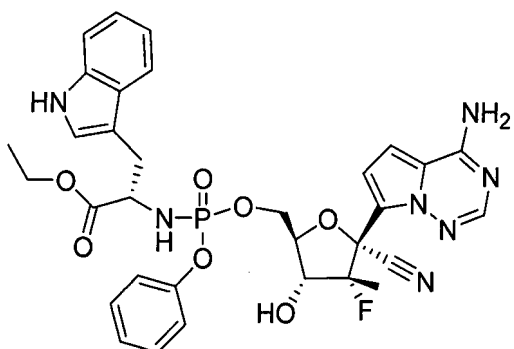
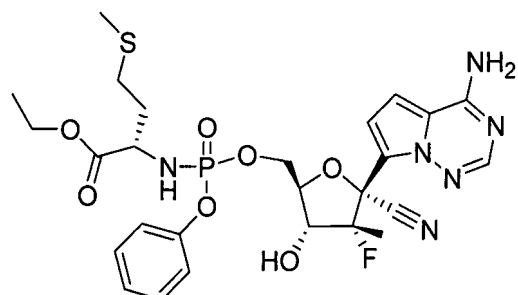
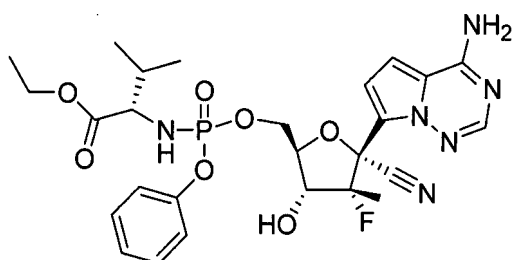
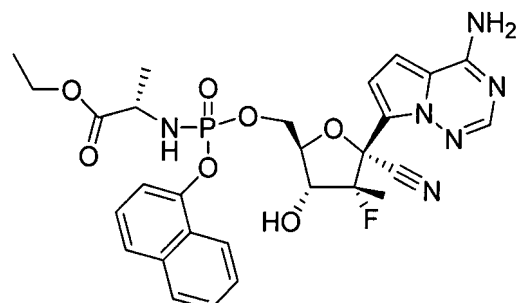
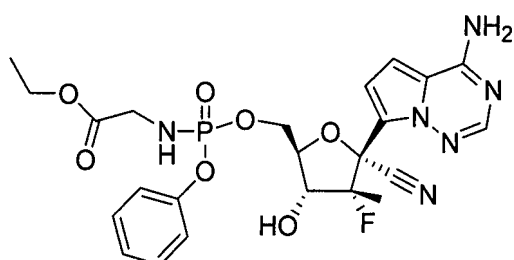
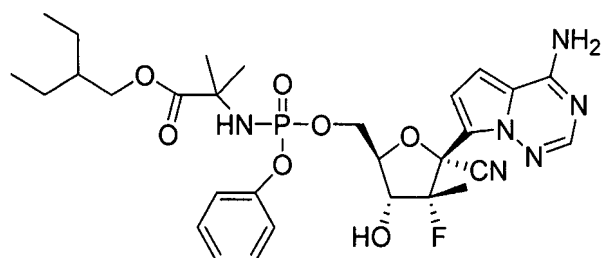
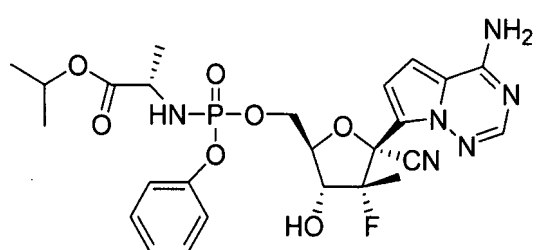
similares.

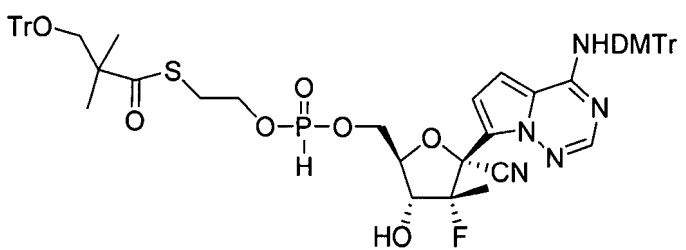
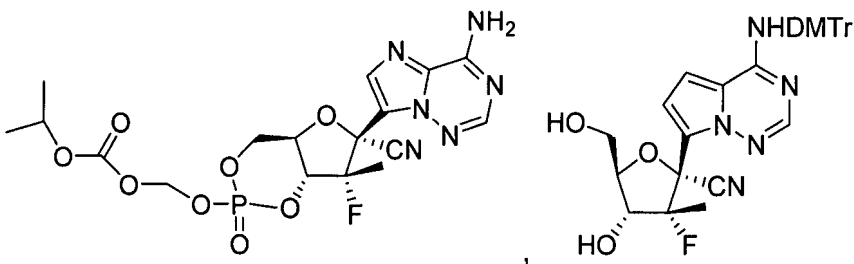
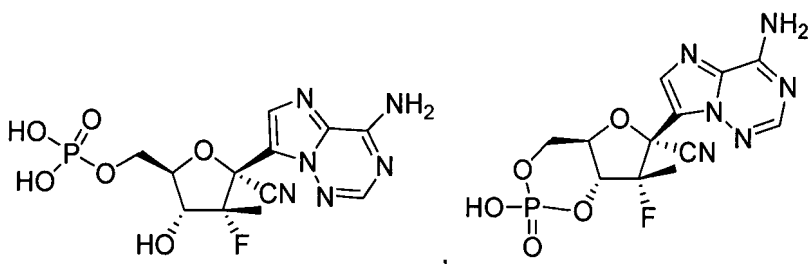
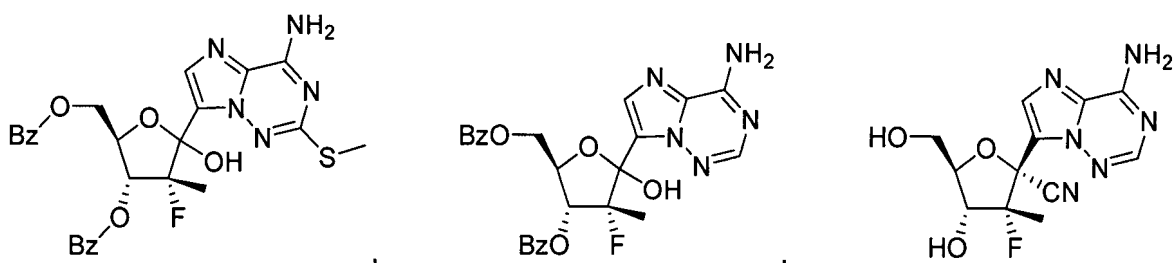
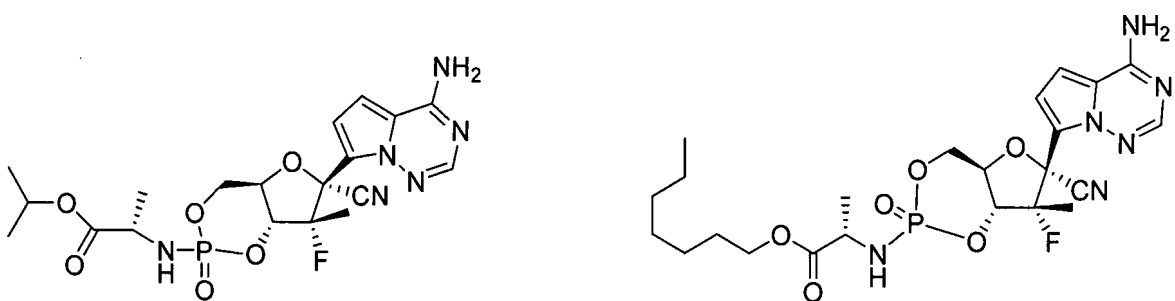
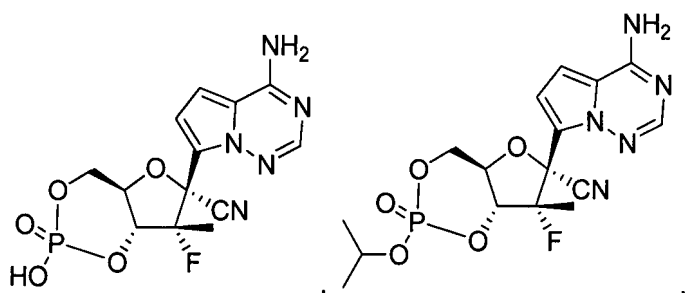
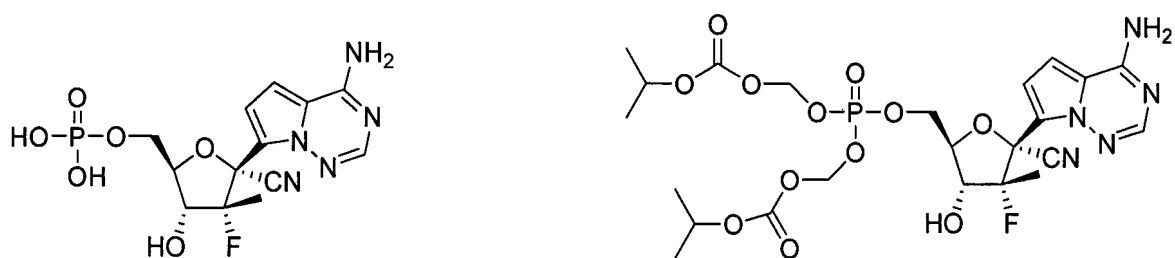
En otra modalidad de las Fórmulas I a III, cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8), donde dichos alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) son, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a . Por lo tanto, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

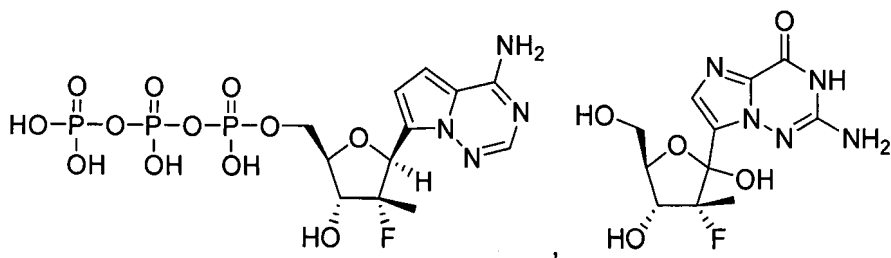
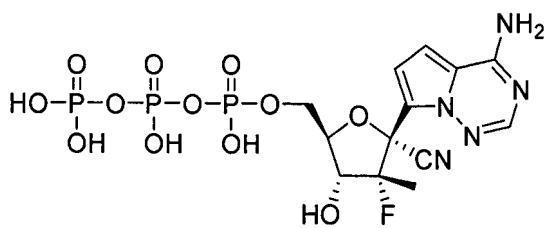
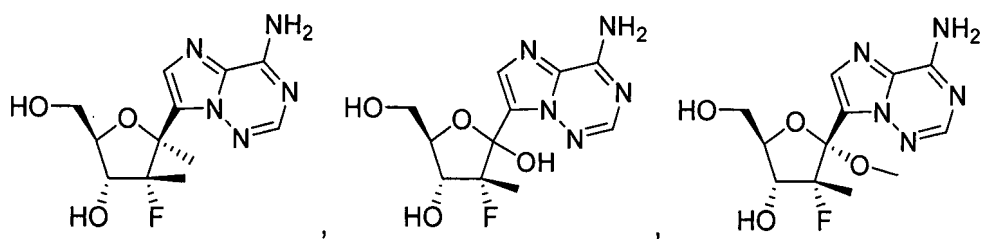
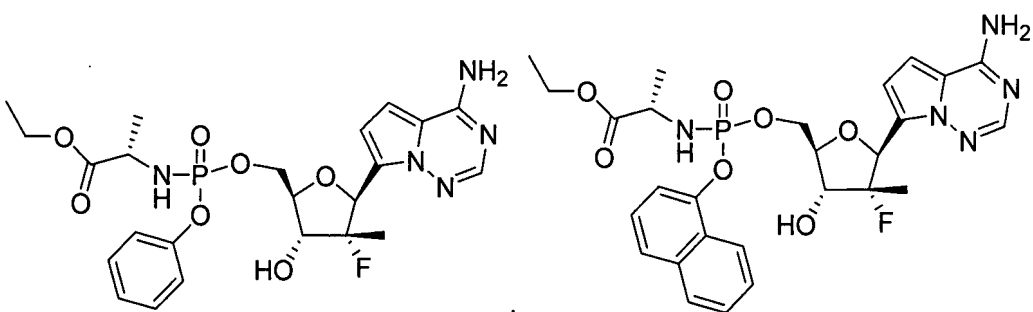
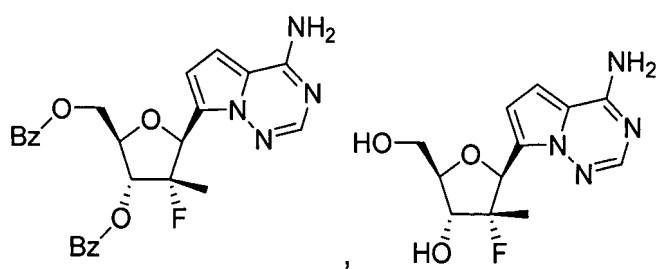
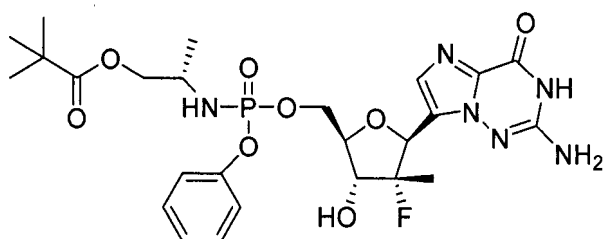
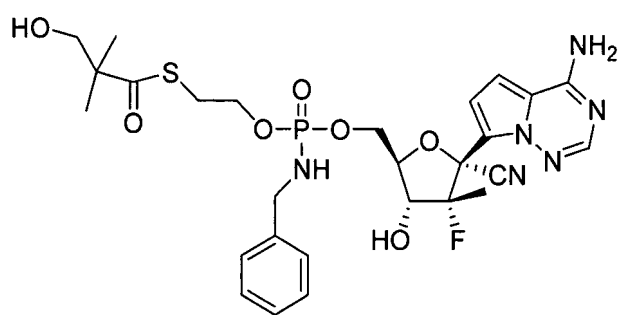
En otra modalidad de Fórmula I a III, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo(C_1-C_8) donde uno o más de los átomos de carbono que no están en el extremo de cada dicho alquilo(C_1-C_8) puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar restos tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

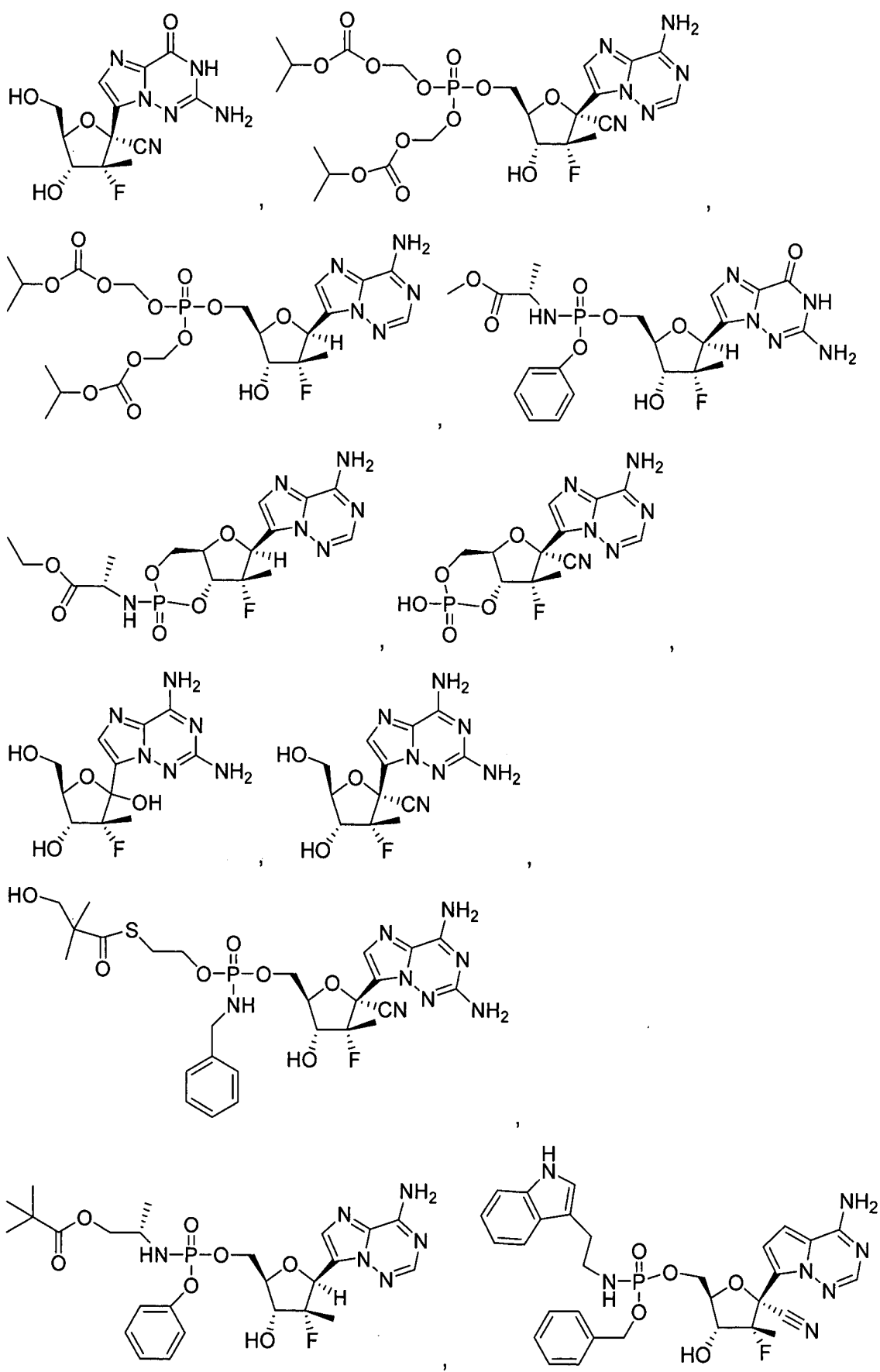
En otra modalidad, las Fórmulas I a III son un compuesto seleccionado del grupo que consisten en:

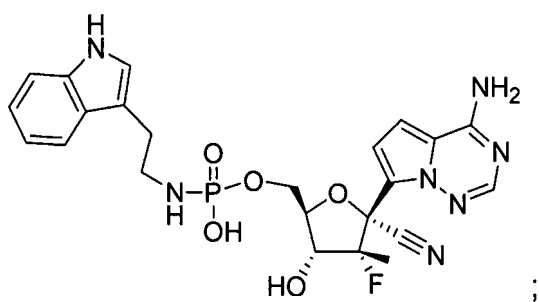






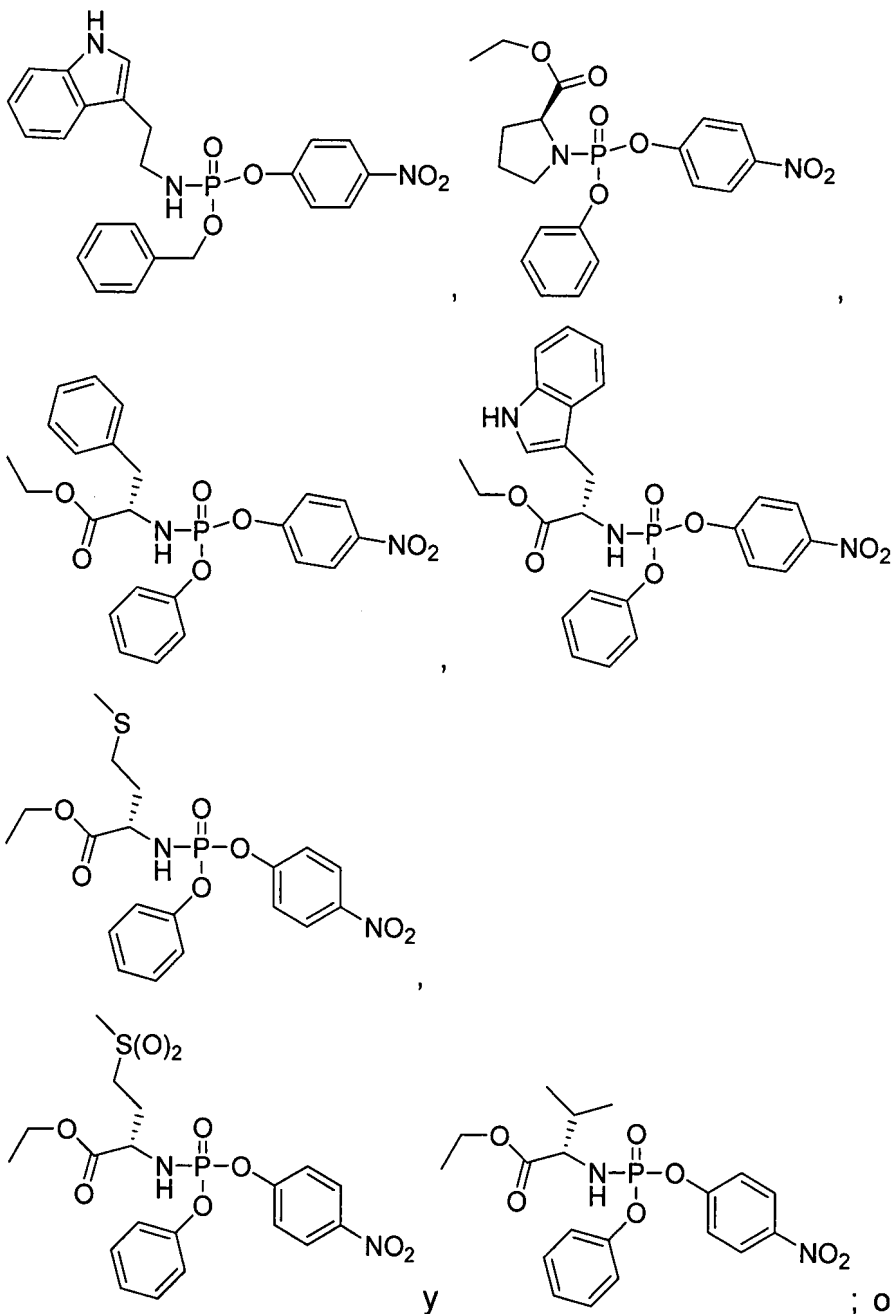






o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto útil para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I seleccionado del grupo que consiste en



mismo.

; o sales o ésteres del

DEFINICIONES

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

Cuando se utilizan marcas comerciales en la presente, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de esa marca comercial y el o los ingredientes farmacéuticos activos del producto de la marca comercial.

Como se utiliza en la presente, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la Fórmula I" significa un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera similar, con respecto a intermediarios aislables, la frase "un compuesto de la Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el cual un

grupo alquilo, como se definió anteriormente, está unido a la molécula principal mediante un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_6). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, de modo no taxativo, metoxi ($-O-CH_3$ u $-OMe$), etoxi ($-OCH_2CH_3$ u $-OEt$), t-butoxi ($-O-C(CH_3)_3$ u $-OtBu$) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo son reemplazados con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_6). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble sp^2 , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_8) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_8) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$) y similares.

"Alquilenio" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados

mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alcano principal. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquileo típicos incluyen, de modo no taxativo, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alqueno principal. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquenileno típicos incluyen, de modo no taxativo, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alquino principal. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquinileno típicos incluyen, de modo no taxativo, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Amino" generalmente se refiere a un radical de nitrógeno el cual puede considerarse un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o insustituido, carbociclilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Tipos no taxativos de amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{aril})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no taxativos de grupos amino incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{NH}(\text{bencilo})$, $-\text{N}(\text{bencilo})_2$, etc.

Alquilamino sustituido generalmente se refiere a grupos alquilamino, como se definieron anteriormente, en los cuales al menos un alquilo sustituido, como se define en la presente, está unido al átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no taxativos de alquilaminos sustituidos incluyen $\text{-NH(alquilen-C(O)-OH)}$, $\text{-NH(alquilen-C(O)-O-alquilo)}$, $\text{-N(alquilen-C(O)-OH)}_2$, $\text{-N(alquilen-C(O)-O-alquilo)}_2$, etc.

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

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , es reemplazado con un radical ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo ariilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical ariilo. La porción ariilo del ariilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo descritos en la presente y la porción alquenilo del ariilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. El grupo ariilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto ariilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Ariilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de

carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" con respecto a alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", a menos que se indique lo contrario, significa alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con un sustituyente que no sea hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, de modo no taxativo, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquilenos, alquilenos y alquilenos pueden sustituirse de manera similar. A menos que se indique lo contrario, cuando el término "sustituido" se utiliza junto con grupos tales como arilalquilo, los cuales tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, al resto alquilo, o a ambos.

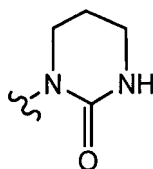
El término "profármaco" tal como se usa en la presente se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera el fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzima, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

El experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de las Fórmulas I a III deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil, el cual puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran en la presente. Debe entenderse por el experto en la técnica que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debería dar como resultado una preparado terapéutico o compuesto inoperable. "Preparados terapéuticos o compuestos inoperables" significa estructuras de compuestos que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

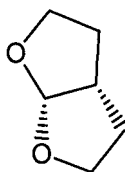
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula principal es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos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

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no taxativo aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.;

Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), en particular los tomos 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una modalidad específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en la presente, donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente saturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente, incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no taxativo de heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no taxativo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y de forma no taxativa, los heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazolo, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aun más típicamente, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no taxativamente, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aun más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azeteditilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquileno). Los grupos heterociclilalquilo incluyen, de modo no taxativo, heterociclilo- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilos descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclilalquilo mediante un enlace

carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no taxativo, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo

puede unirse a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no taxativos de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no taxativos de anillos heteroarilos incluyen todos aquellos anillos aromáticos enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

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

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbociclilo como se describe en la presente. Ejemplos típicos, pero no taxativos de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido reemplazado con un grupo arilo como se define en la presente. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilen en las fórmulas generales que preceden puede ser sustituido adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en la presente.

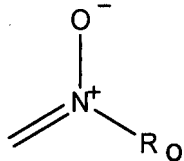
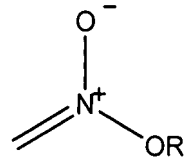
"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en la presente. Ejemplos no taxativos de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

El término "sustituido opcionalmente" con relación a un resto particular del compuesto de las Fórmulas I a III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto donde todos los sustituyentes son hidrógeno o donde uno o más de los hidrógenos del resto puede ser reemplazado por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido" o como se indique de otra manera.

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

El término "átomo o átomos de carbono que no son del extremo" con relación a un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquilenilo o alquinilenilo se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no taxativo, en el resto alquilo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ o resto alquilenilo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- los átomos C^{*} se considerarían átomos de carbono que no son del extremo.

Determinadas alternativas Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran en la presente unidos a un átomos de carbono, también pueden representarse por

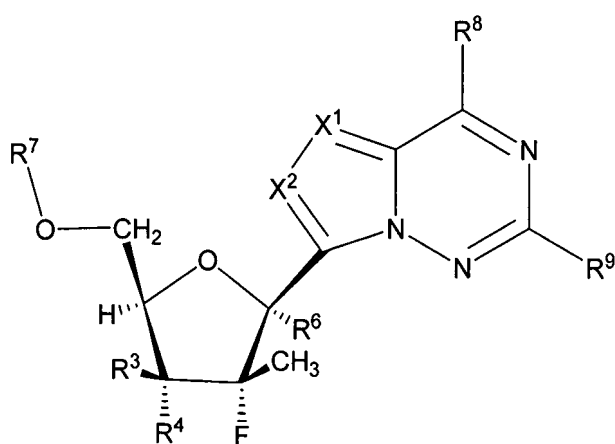
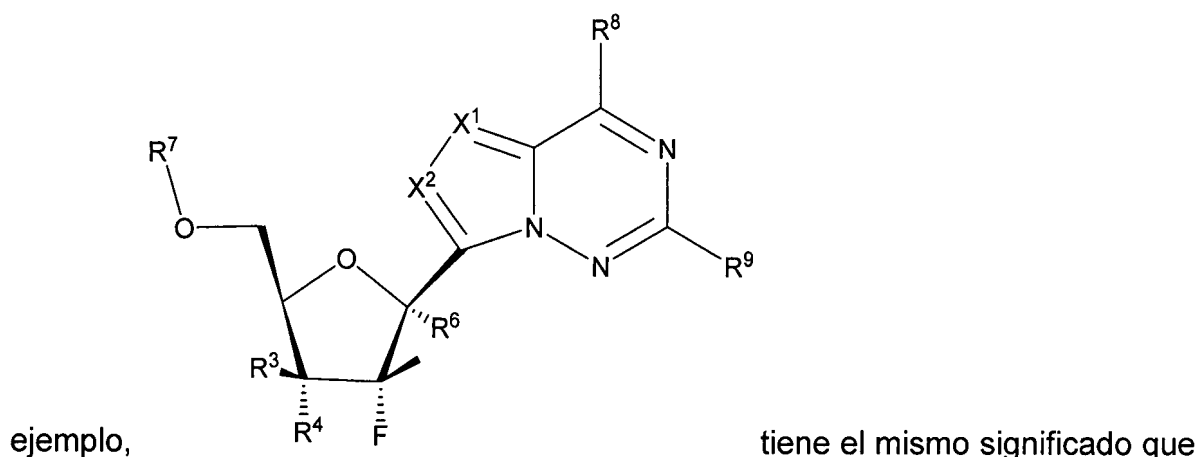
grupos separados por cargas tales como   _{R O} _{OR}, respectivamente y se pretende sean equivalentes a las representaciones antes mencionadas para los fines de describir esta invención.

"Enlace" o "unión" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlaces incluyen unidades repetitivas de alquilo (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, JeffamineTM); y éster y amidas diácidos incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Los términos tales como "ligado por oxígeno", "ligado por nitrógeno", "ligado por carbono", "ligado por azufre" o "ligado por fósforo" significa que si un enlace entre dos restos puede formarse usando más de un tipo de átomo en un resto, entonces el enlace formado entre los restos se forma través el átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado por nitrógeno estaría enlazado a

través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en vez de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de las Fórmulas I a III tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos de carbono no tienen una cantidad suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, debería asumirse que los sustituyentes de carbono restantes que se necesitan para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por



"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis del fármaco principal. Los grupos protectores químicos y estrategias de protección/desprotección son conocidos en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores son a menudo utilizados para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para asistir en la eficacia de las

reacciones químicas deseadas, por ejemplo, fabricar y romper enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser en sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como pasaje a través de membranas celulares y resistencia a degradación o secuestro enzimático. En este carácter, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos deseados pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco principal en un profármaco, mediante lo cual el fármaco principal se libera luego de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse de manera más efectiva que el fármaco principal, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco principal. Los grupos protectores se quitan *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

“Resto profármaco” significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistemáticamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, de modo no taxativo, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

Restos profármaco de ejemplo incluyen los aciloximetil ésteres $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ sensibles o lábiles de forma hidrolítica donde R^{30} es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido. El aciloxialquil éster fue utilizado como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego fue aplicado a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et ál (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también las patentes estadounidenses N° 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En determinados compuestos de la invención, un resto profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquil éster puede utilizarse para administrar ácidos fosfóricos a través de membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcoxicarboniloxialquil éster (carbonato), también puede potenciar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster de ejemplo es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto profármaco de aciloximetil carbonato de ejemplo es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un resto profármaco de fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, de modo no taxativo, aquellos que comprenden un grupo pivaloiloximetil carbonato (POC) o POM. De manera alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a escisión enzimática potenciada, tal como un grupo éster de lactato o éster de fosfonamido.

Se indica que los ésteres arílicos de grupos fósforo, especialmente ésteres fenílicos, potencian la biodisponibilidad oral (DeLambert et ál (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Los ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico en posición orto respecto al fosfato también han sido descritos (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se indica que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfórico principal. En algunos casos, los sustituyentes en las posiciones *orto*- o *para*- pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos bencílicos con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterasas, oxidasas, etc.,

las cuales a su vez se someten a escisión en el enlace bencílico C–O para generar el ácido fosfórico y el intermedio de metida de quinona. Ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et ál (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook et ál WO 91/19721. Se han sido descritos aun otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier et ál WO 91/19721). Se indica que los profármacos que contienen tio son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el cual el grupo tiol es esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre el cual posteriormente se reduce a ácido fosfórico y episulfuro (Puech et ál (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et ál (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también han sido descritos como profármacos de los compuestos que contienen fósforo (Erion et ál, patente estadounidense N° 6312662).

Debe destacarse que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula II y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos se ven comprendidos por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de las Fórmulas I a III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se utiliza en la presente, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el embalaje del cristal (polimorfismo del embalaje) o diferencias en el embalaje entre diferentes confórmeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se utiliza en la presente, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el embalaje del cristal (pseudopolimorfismo del embalaje) o debido a diferencias en el embalaje entre diferentes confórmeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo

conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de la Fórmulas I a III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de las Fórmulas I a III y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Tal como se usa en la presente, un sólido amorfo es un sólido en el cual no existe un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también es aplicable cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo solventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de la Fórmulas I a III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de las Fórmulas I a III se encuentran presentes hasta un punto recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede repetir otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, en teoría, una gran cantidad de compuestos pueden encontrarse presentes en cualquier modalidad dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprendan a R^y . Un experto en la técnica de la química medicinal entiende que la cantidad total de tales sustituyentes se encuentra razonablemente limitada por las propiedades deseadas del compuesto deseado. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no taxativo, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como la actividad contra la diana deseada y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis.

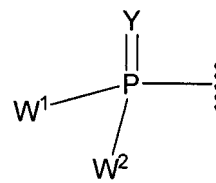
A modo de ejemplo y no taxativo, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en determinadas modalidades. Típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 veces en una modalidad dada. Más típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 12 o menos veces en una modalidad dada. Aun más típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 3 o menos veces en una modalidad dada. Por ejemplo, W^3

ocurrirá de 0 a 8 veces, R^y ocurrirá de 0 a 6 veces en una modalidad dada. Aun más típicamente, W^3 ocurrirá de 0 a 6 veces, R^y ocurrirá de 0 a 4 veces en una modalidad dada.

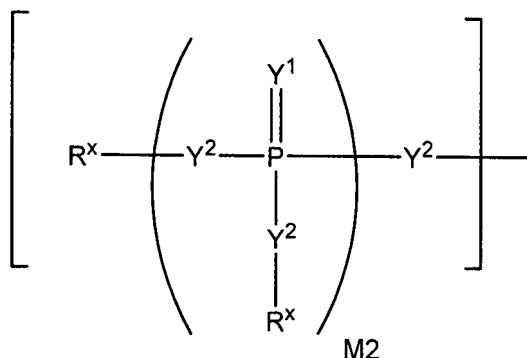
Los sustituyentes recursivos son un aspecto deseado de la invención. Un experto en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida que los sustituyentes recursivos se encuentran presentes en una modalidad de la invención, la cantidad total se determinará como se explicó anteriormente.

El modificador "alrededor de" usado con relación a una cantidad incluye el valor expresado y tiene el significado establecido por el contexto (por ejemplo, incluye el rango de error asociado con la medida de la cantidad particular).

Los compuestos de las Fórmula I a III pueden comprender un grupo



fosfato como R^7 , el cual puede ser un resto profármaco donde cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂; W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o una de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y la que resta de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada una, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



donde:

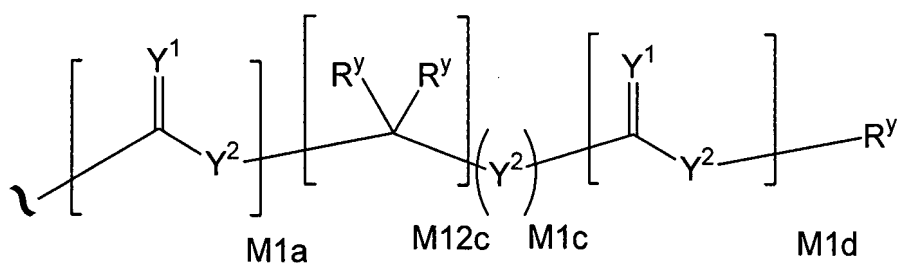
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

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

M2 es 0, 1 o 2;

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

cada R^x es independientemente R^y , un grupo protector, o la fórmula:



donde:

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1;

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

cada R es H, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclo C_2-C_{20} , heterociclo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

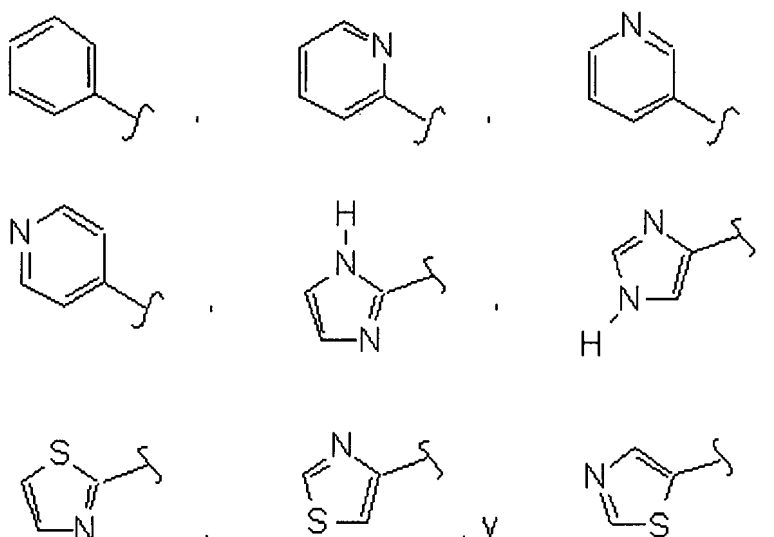
W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo donde W^5 es sustituido independientemente con de 0 a 3 grupos R^y ;

Los carbociclos W^5 y los heterociclos W^5 pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R^y . W^5 puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono- o

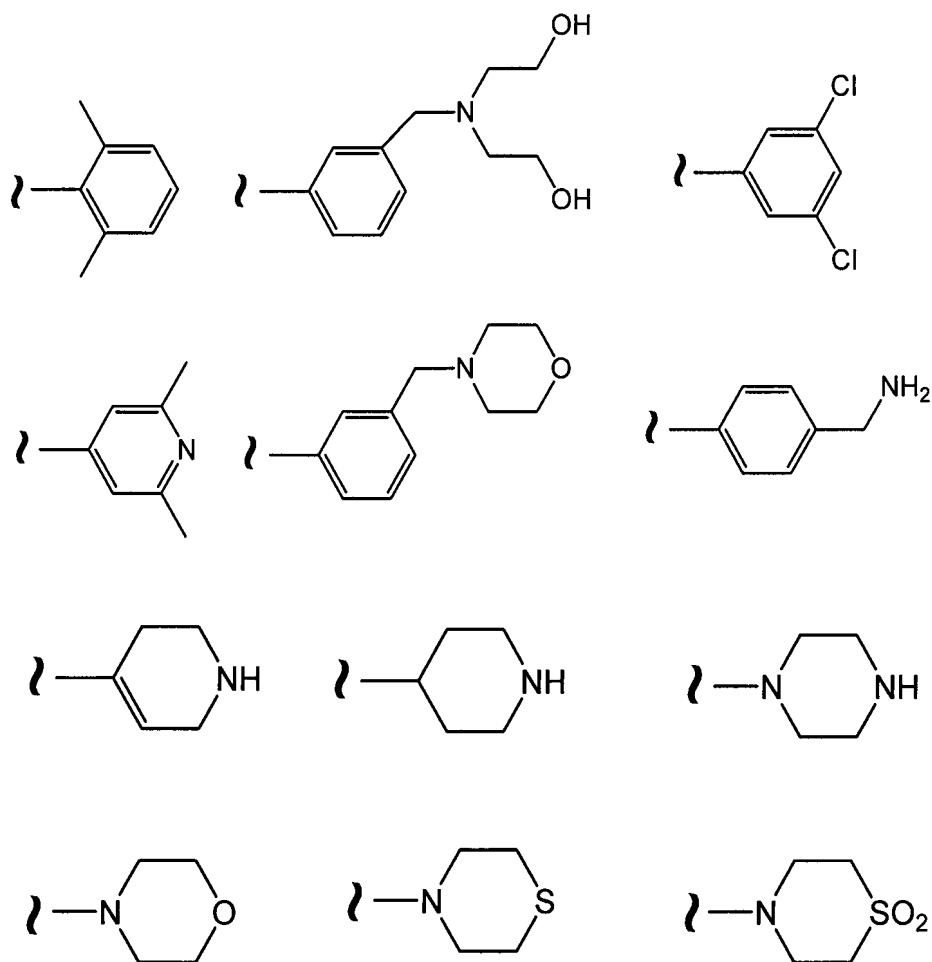
bicíclico. W^5 pueden tener de 3 a 10 átomos del anillo, por ejemplo, 3 a 7 átomos del anillo. Los anillos W^5 son saturados cuando contienen 3 átomos del anillo, saturados o mono-insaturados cuando contienen 4 átomos del anillo, saturados o mono- o di-insaturados cuando contienen 5 átomos del anillo y saturados, mono- o di-insaturados o aromáticos cuando contienen 6 átomos del anillo.

Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S). Los monociclos W^5 heterocíclicos puede tener de 3 a 6 átomos del anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S); o 5 o 6 átomos del anillo (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos W^5 heterocíclicos puede tener de 7 a 10 átomos del anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S) dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]; o 9 a 10 átomos del anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede estar unido a Y^2 a través de un carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

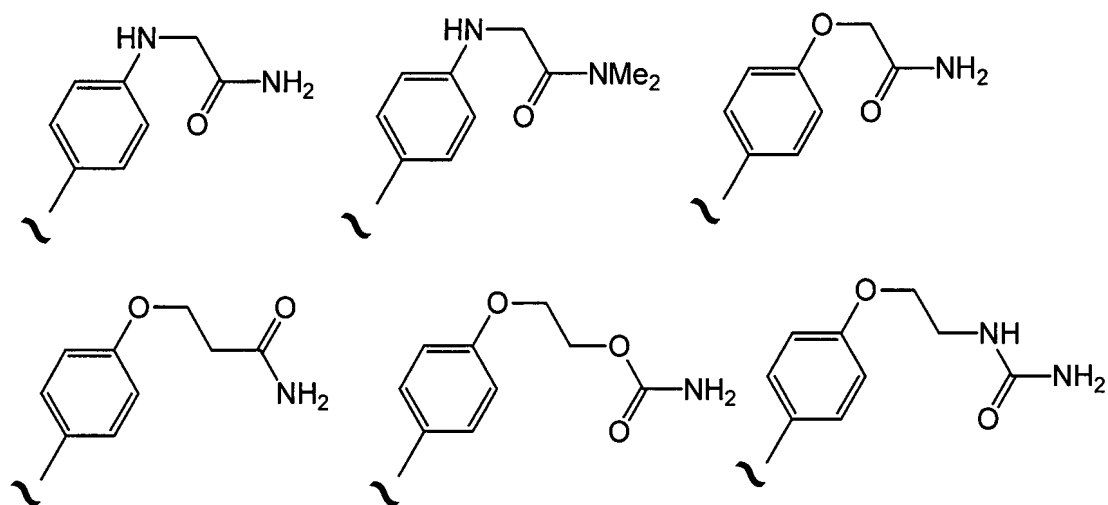
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo. W^5 también incluye, de modo no taxativo, ejemplos tales como:

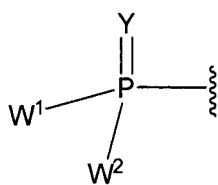


Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W^5 sustituidos incluyen:

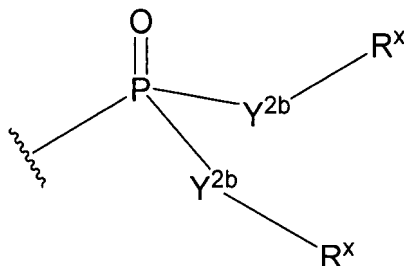


Ejemplos de fenilo carbociclos sustituidos incluyen:

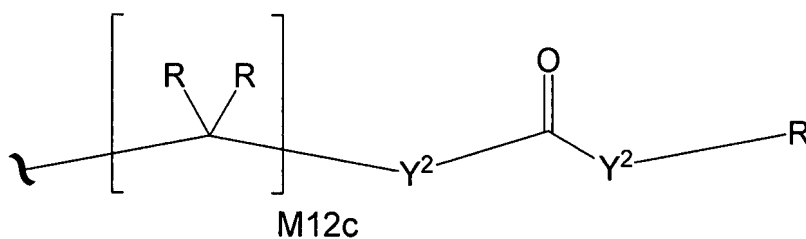




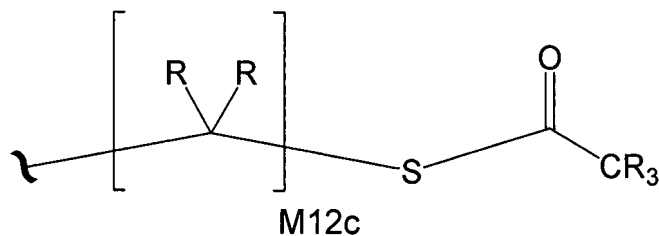
Modalidades de de los compuestos de las Fórmulas I a III incluyen subestructuras tales como:



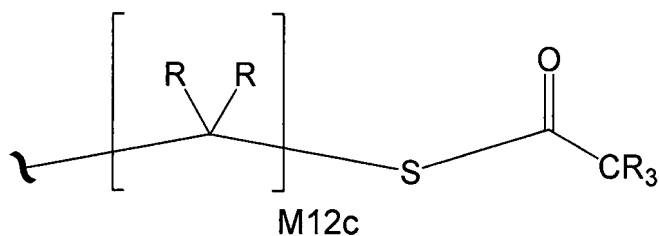
donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



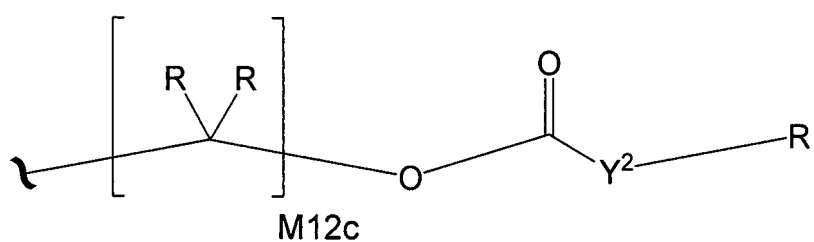
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S. En otro aspecto de esta modalidad, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x donde R^x es:



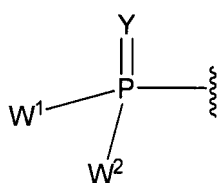
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



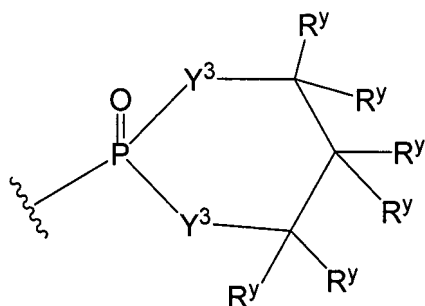
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



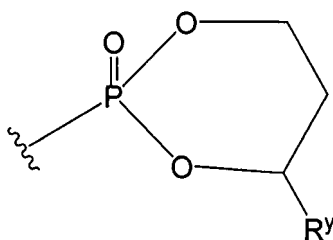
donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



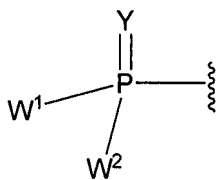
Otras modalidades de de los compuestos de las Fórmulas I a III incluyen subestructuras tales como:



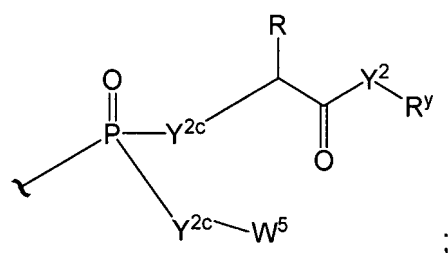
donde cada Y^3 es, independientemente, O o $N(R)$. En otro aspecto de esta modalidad cada Y^3 es O. En otro aspecto de esta modalidad, la subestructura es:



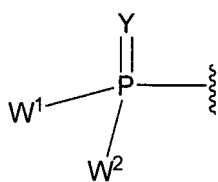
donde R^y es W^5 como se define en la presente.



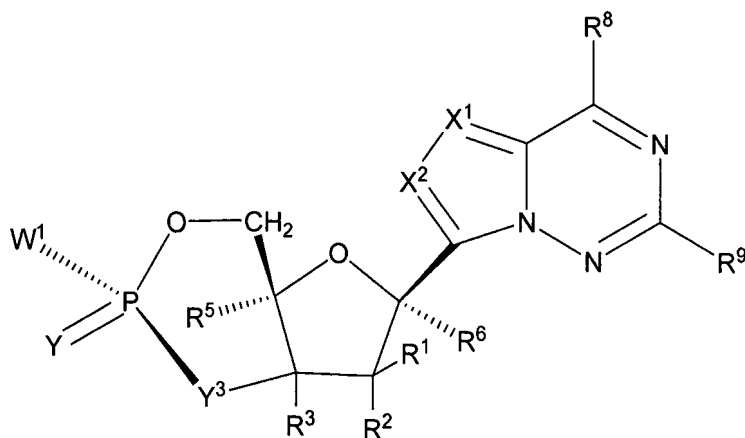
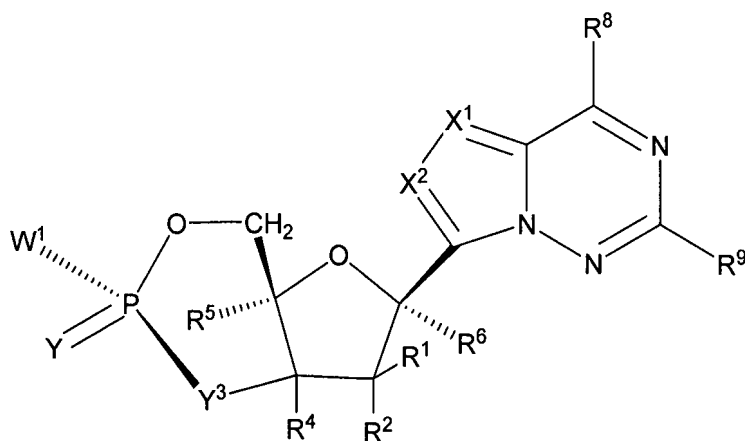
Otra modalidad de de las Fórmulas I a III incluye las subestructuras:

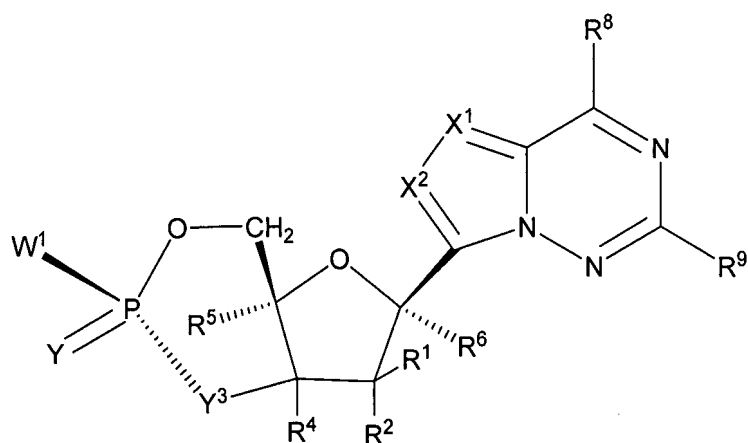
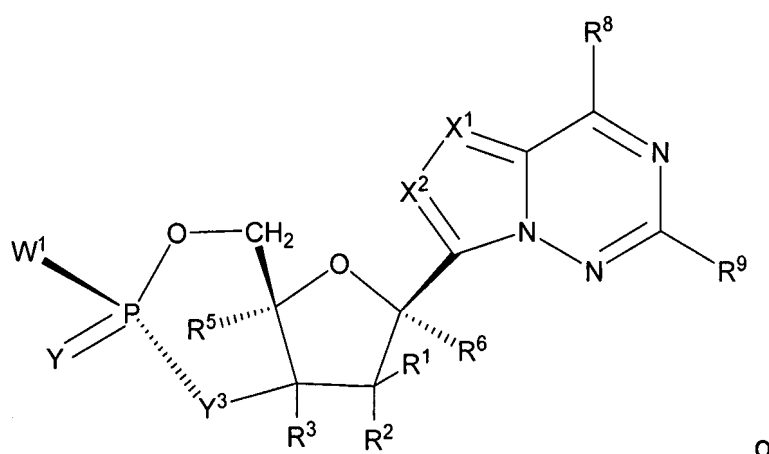


donde cada Y^{2c} es, independientemente, O N(R^y) o S.



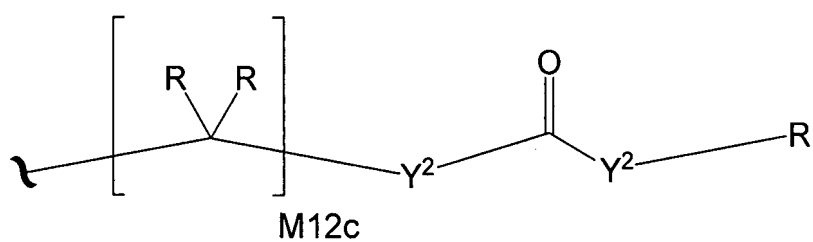
Otra modalidad de de los compuestos de las Fórmula I a III incluye las subestructuras donde uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha modalidad está representada por un compuesto de la Fórmula Ib seleccionado de:



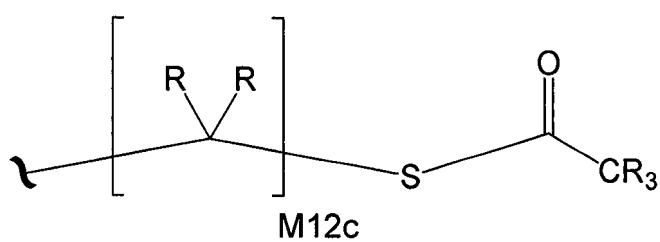


Fórmula Ib

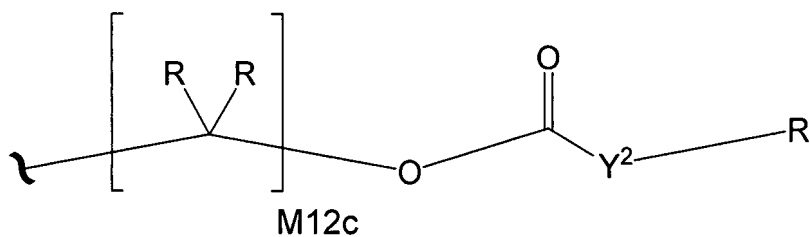
En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



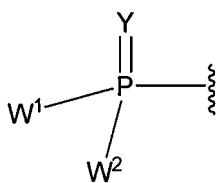
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



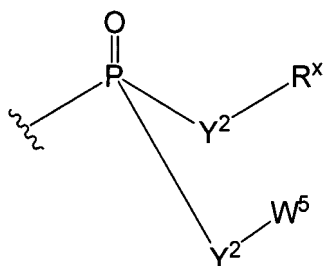
donde M12c es 2. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} es O y R^x es:



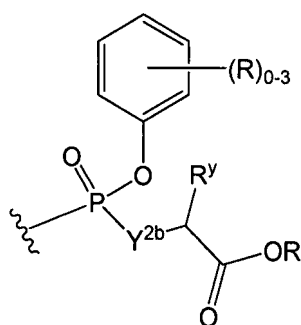
donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



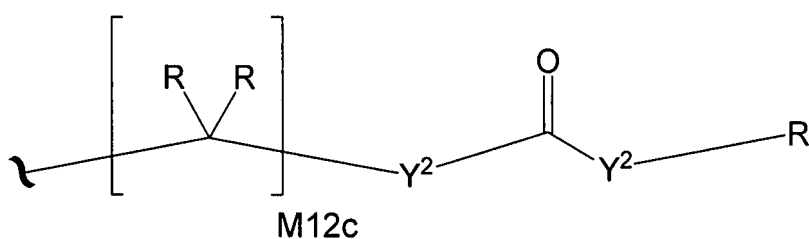
Otra modalidad de de los compuestos de las Fórmulas I a III incluyen una subestructura:



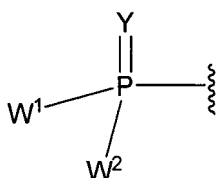
donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, la subestructura es:



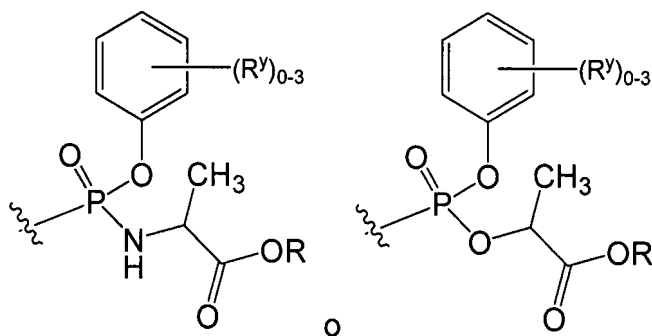
donde Y^{2b} es O o $N(R)$ y el fenil carbociclo se sustituye con de 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta modalidad de la subestructura, R^x es:



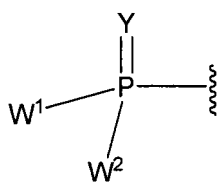
donde M12c es 1, 2 o 3 y Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S.



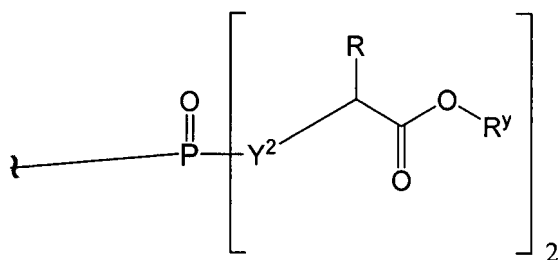
Otra modalidad de de las Fórmulas I a III incluye la subestructura:



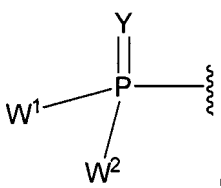
El carbono quiral de los restos aminoácido y lactato puede ser la configuración *R* o *S* de la mezcla racémica.

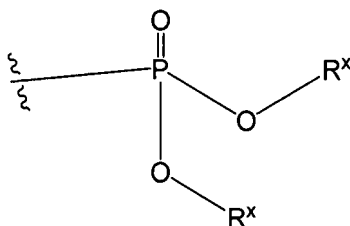


Otra modalidad de de las Fórmulas I a III es la subestructura:



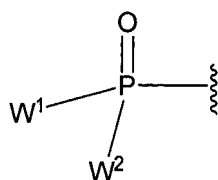
donde cada Y^2 es, independientemente, $-O-$ o $-NH-$. En otro aspecto de esta modalidad, R^y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido; y R es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido; R es CH_3 ; y cada Y^2 es $-NH-$. En un aspecto de esta modalidad, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos de origen natural o ésteres de aminoácidos de origen natural ligados por nitrógeno. En otro aspecto de esta modalidad, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxi carboxílicos de origen natural o ésteres de ácido 2-hidroxi carboxílico de origen natural donde el ácido o éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxi.

Otra modalidad de  de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III es la subestructura:

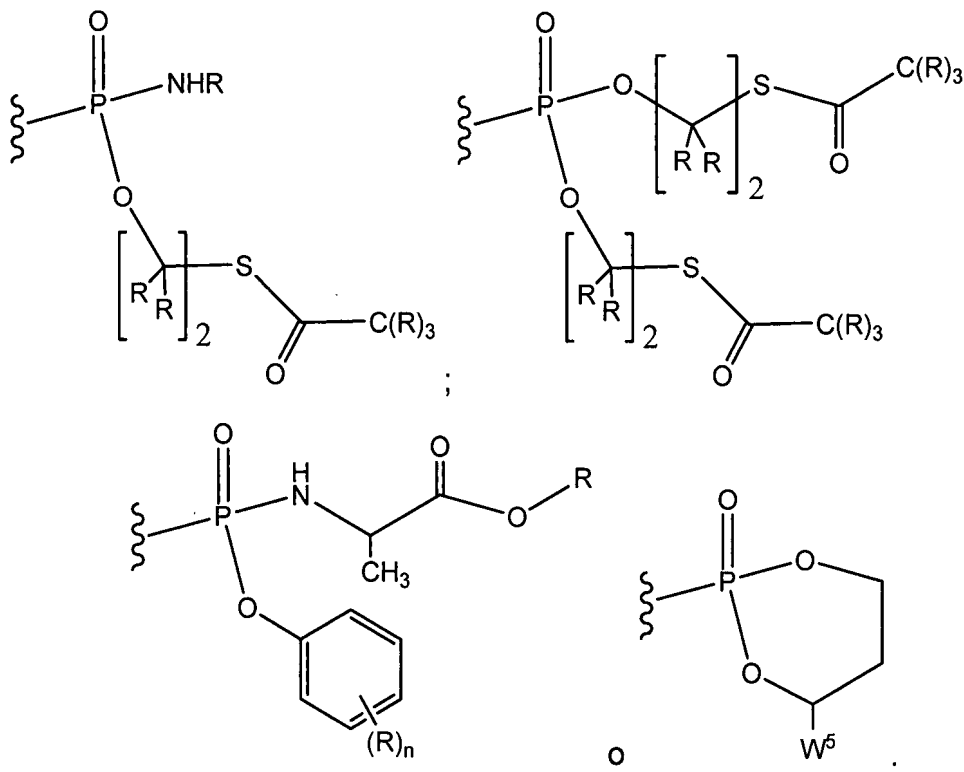


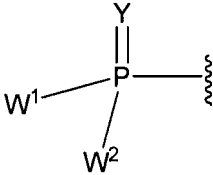
En un aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, arilo(C_6-C_{20}) o arilo(C_6-C_{20}) sustituido.

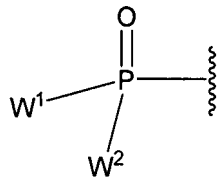
En una modalidad preferida,



se selecciona de



Otra modalidad de  de las Fórmulas I a III es la subestructura:



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

Las variables usadas en las tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

cada R^{21} es independientemente H o alquilo(C_1 - C_8);

cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} donde cada R^{24} se sustituye independientemente con de 0 a 3 R^{23} ;

cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , siempre que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, entonces R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;

cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$;

cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;

cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{2x} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -; y donde uno o más de los átomos de carbono que nos son del extremo de cada dicho alquilo(C_1-C_8) pueden reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -;

cada R^{24} es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8);

cada R^{25} es independientemente R^{24} donde cada R^{24} se sustituye con de 0 a 3 grupos R^{23} ;

cada R^{25a} es independientemente alquileno(C_1-C_8), alquenileno(C_2-C_8) o alquinileno(C_2-C_8) cualquiera de los dichos alquileno(C_1-C_8), alquenileno(C_2-C_8) o alquinileno(C_2-C_8) se sustituye con de 0 a 3 grupos R^{23} ;

cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;

cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ o $-SO_2W^{25}$;

cada W^{25} es independientemente un carbociclo o heterociclo donde W^{25} se sustituye independientemente con de 0 a 3 grupos R^{22} ; y

cada Y^{21} es independientemente O o S;

Tabla 20.1

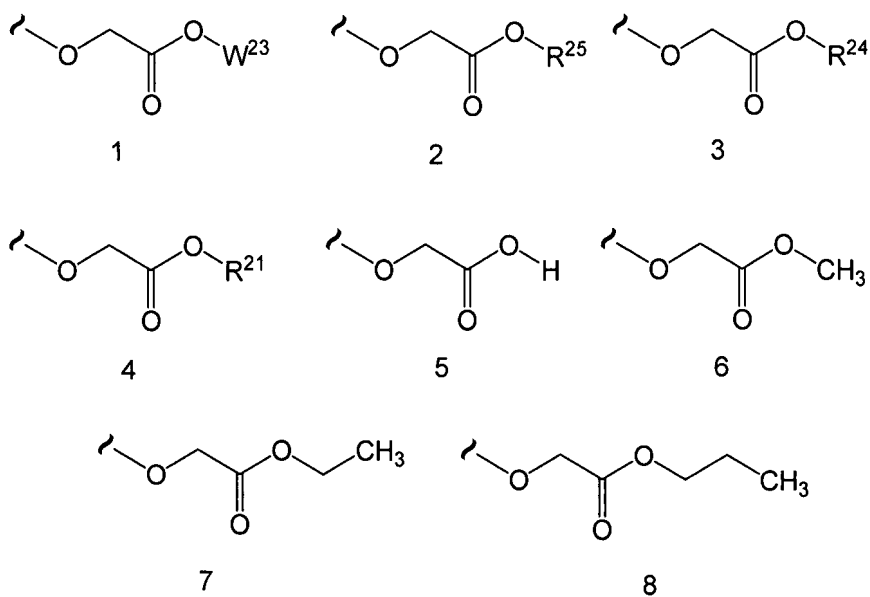


Tabla 20.2

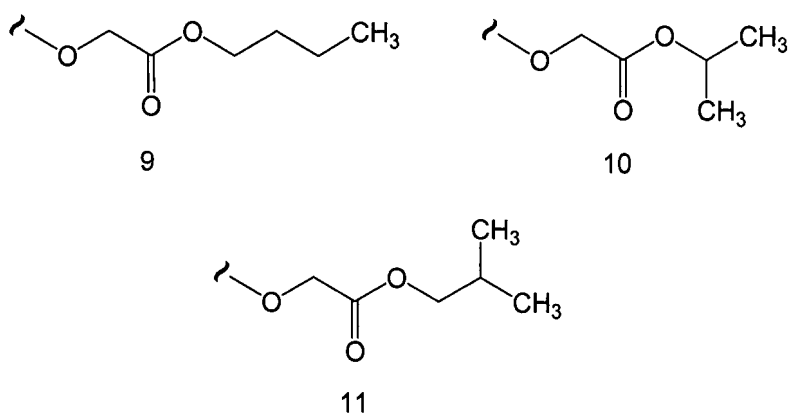


Tabla 20.3

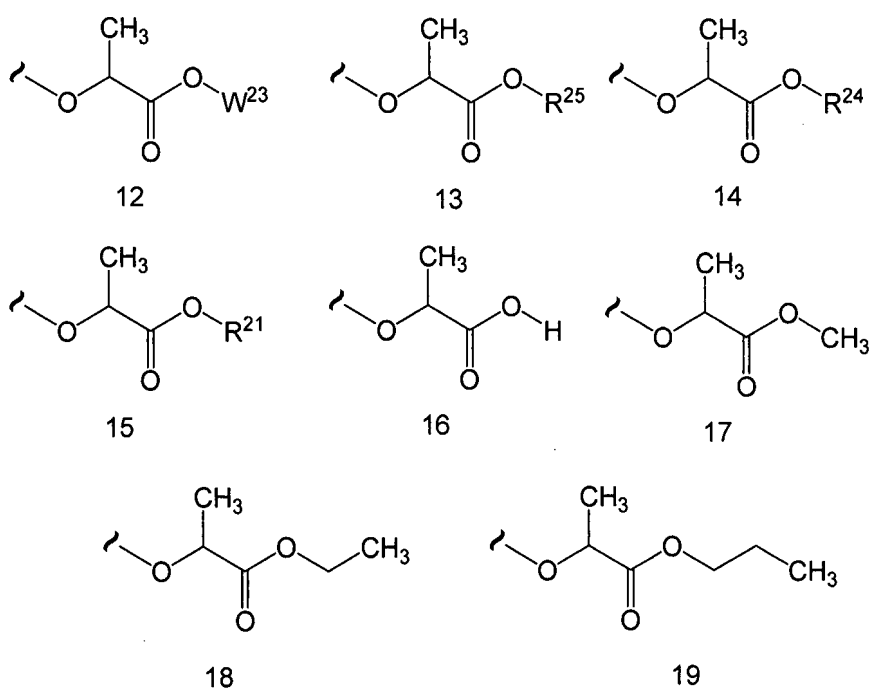


Tabla 20.4

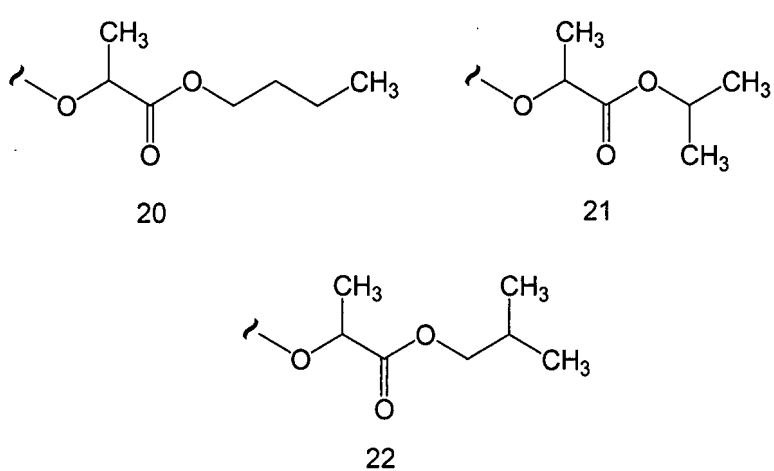
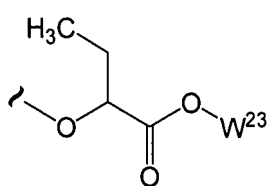
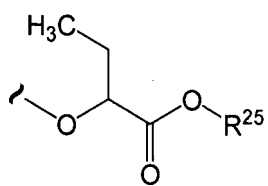


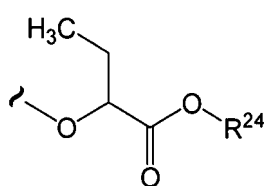
Tabla 20.5



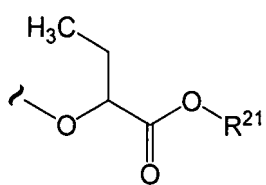
23



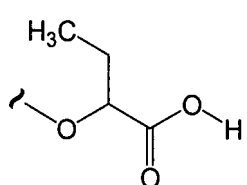
24



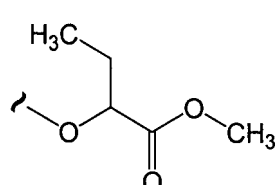
25



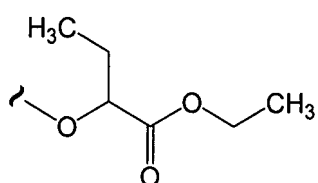
26



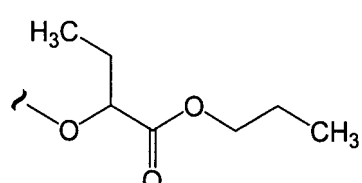
27



28

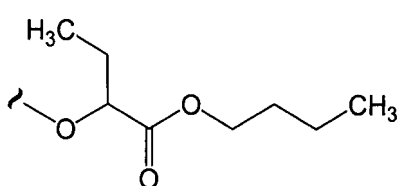


29

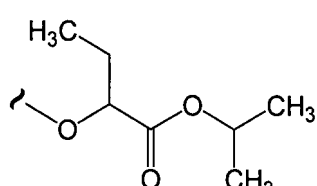


30

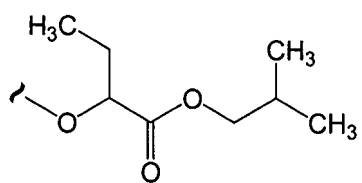
Tabla 20.6



31



32



33

Tabla 20.7

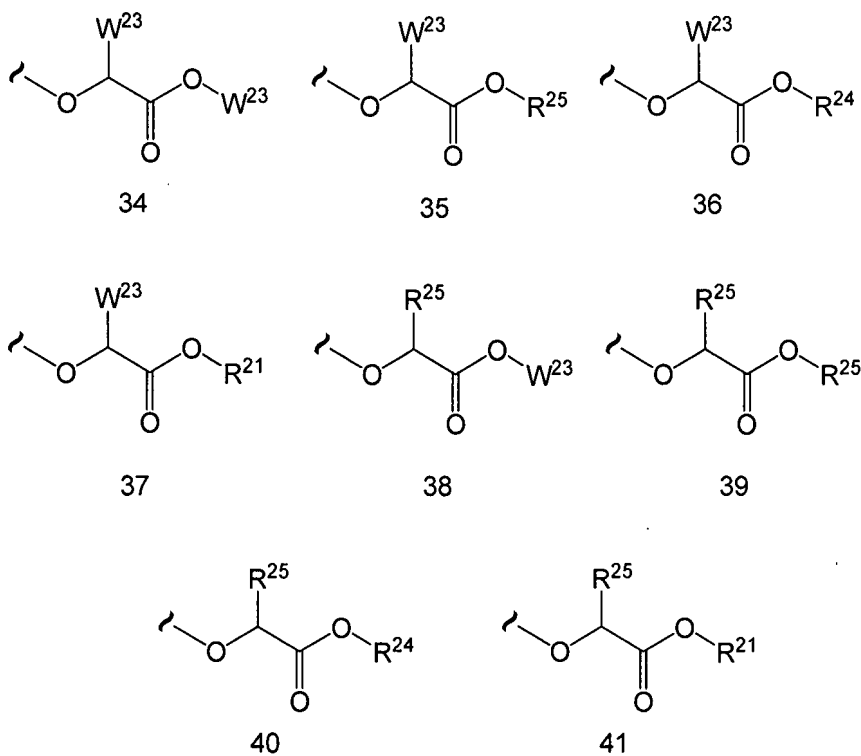


Tabla 20.8

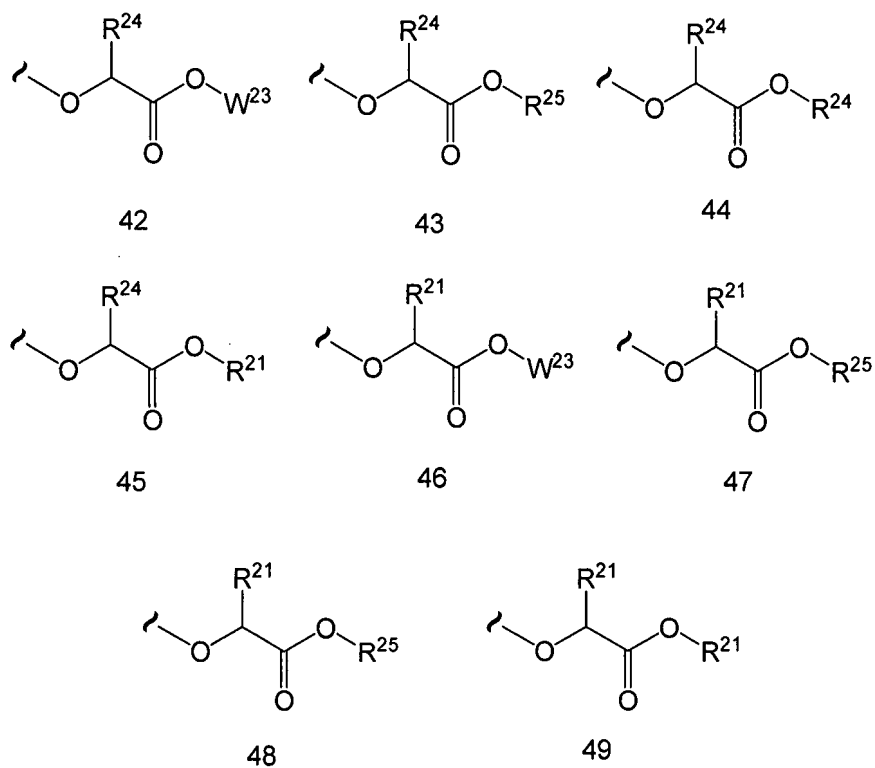
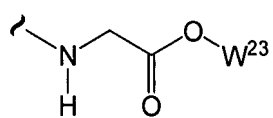
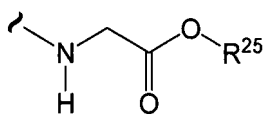
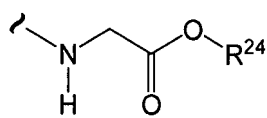


Tabla 20.9

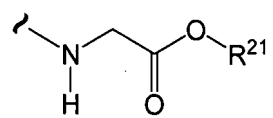
50



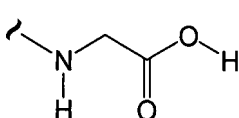
51



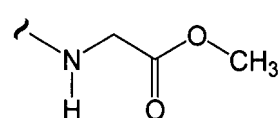
52



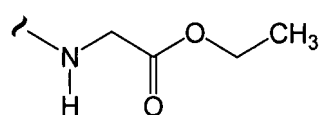
53



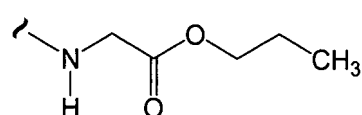
54



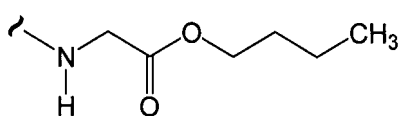
55



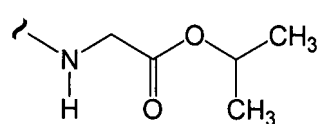
56



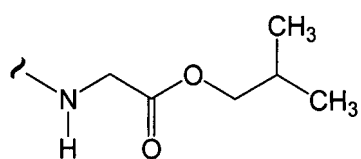
57

Tabla 20.10

58

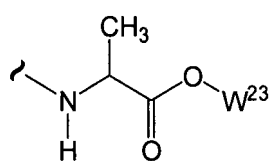


59

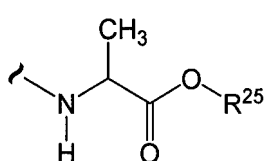


60

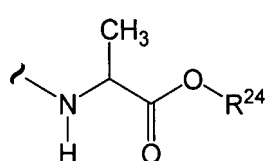
Tabla 20.11



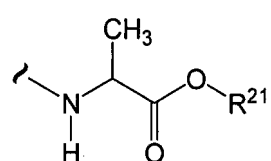
61



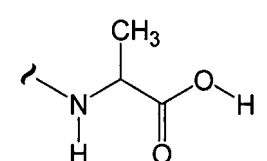
62



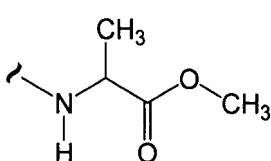
63



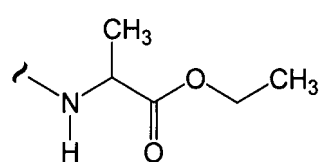
64



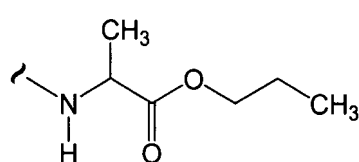
65



66

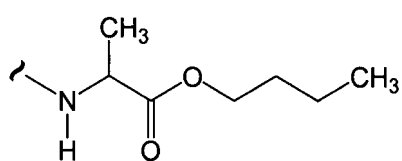


67

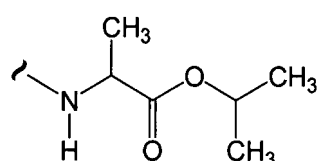


68

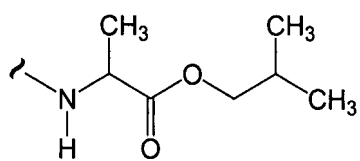
Tabla 20.12



69



70



71

Tabla 20.13

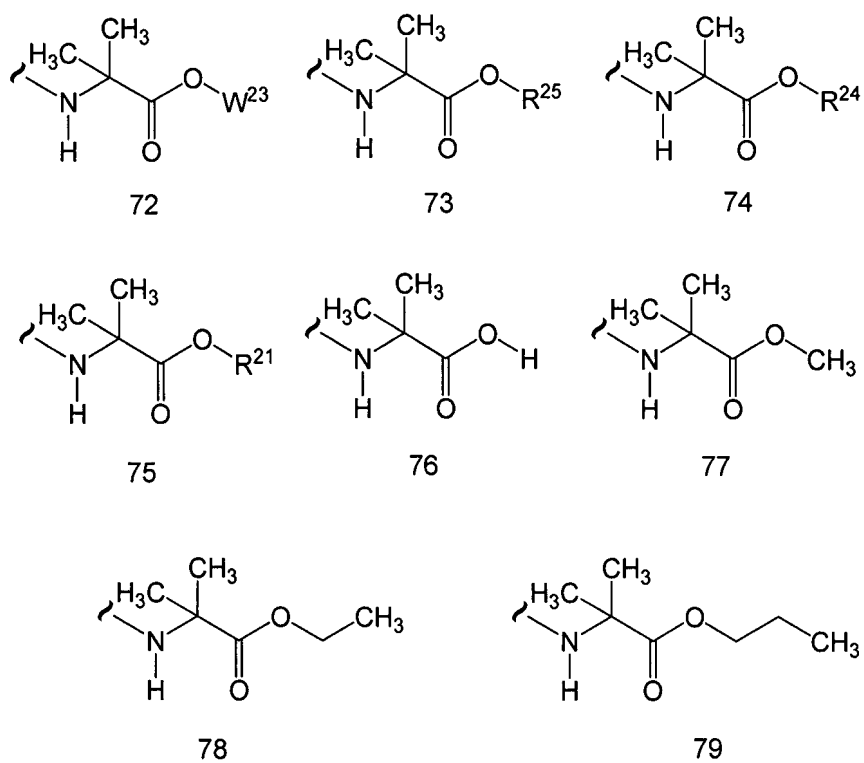


Tabla 20.14

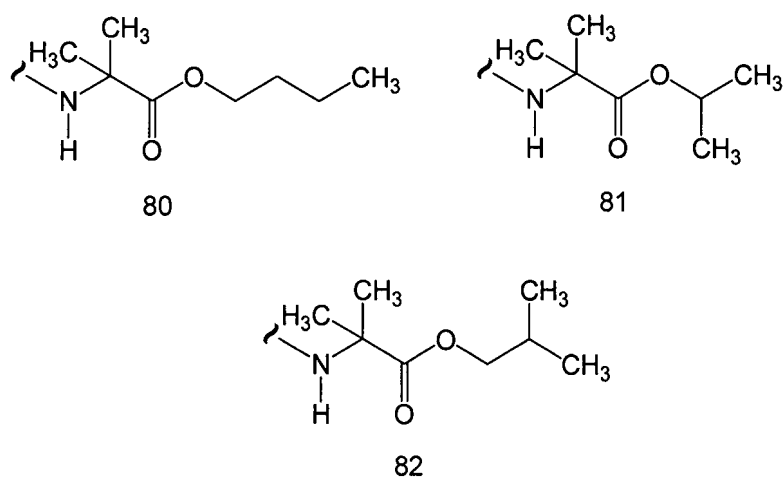


Tabla 20.15

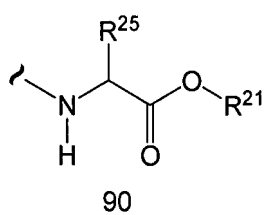
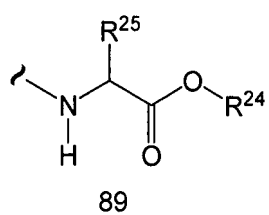
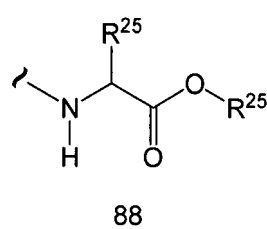
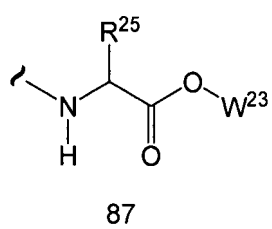
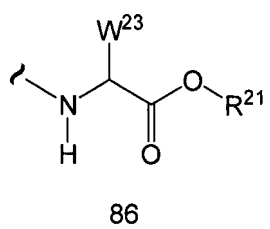
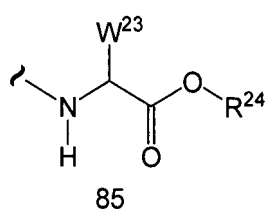
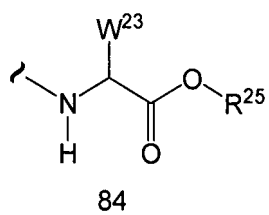
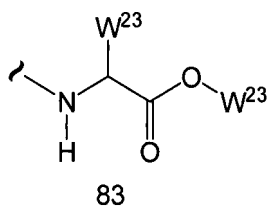


Tabla 20.16

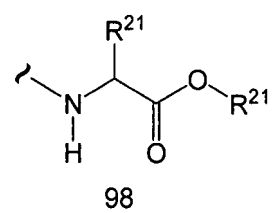
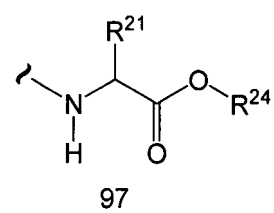
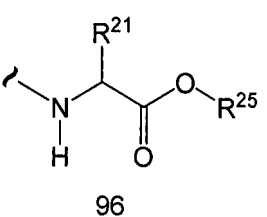
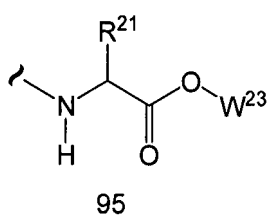
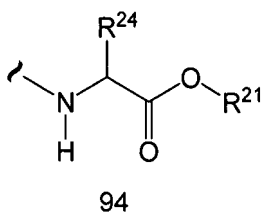
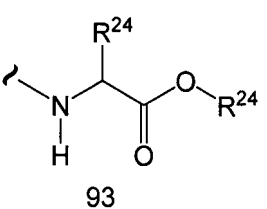
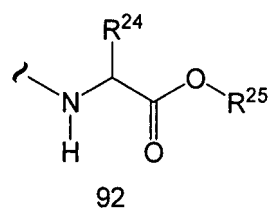
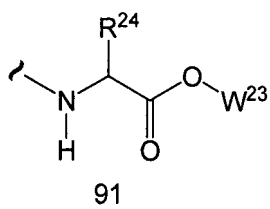


Tabla 20.17

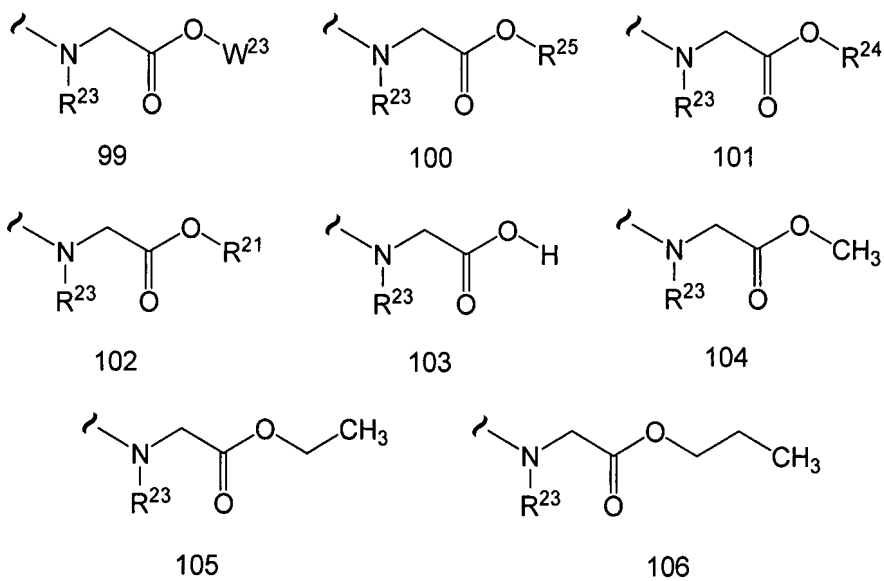


Tabla 20.18

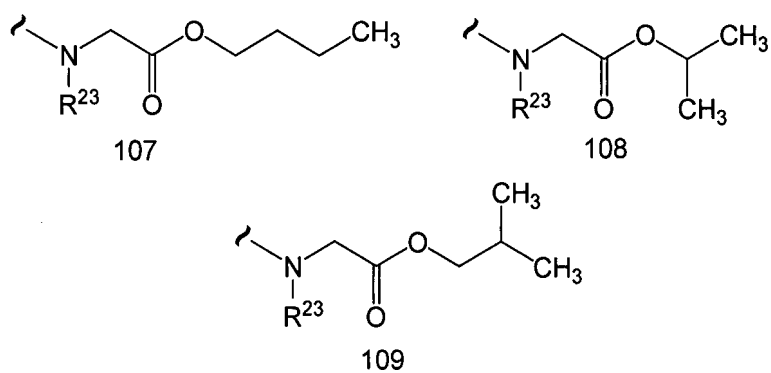


Tabla 20.19

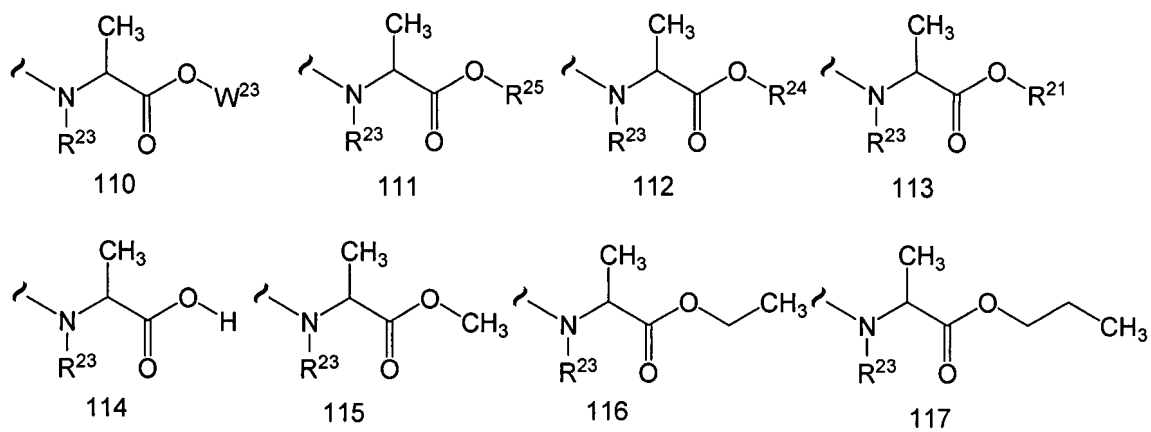


Tabla 20.20

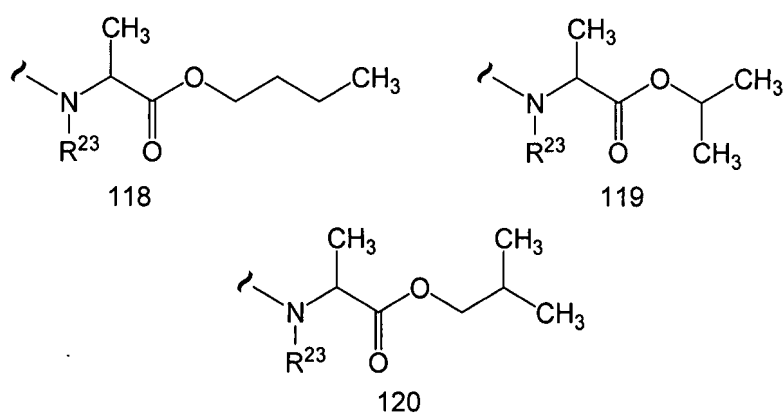


Tabla 20.21

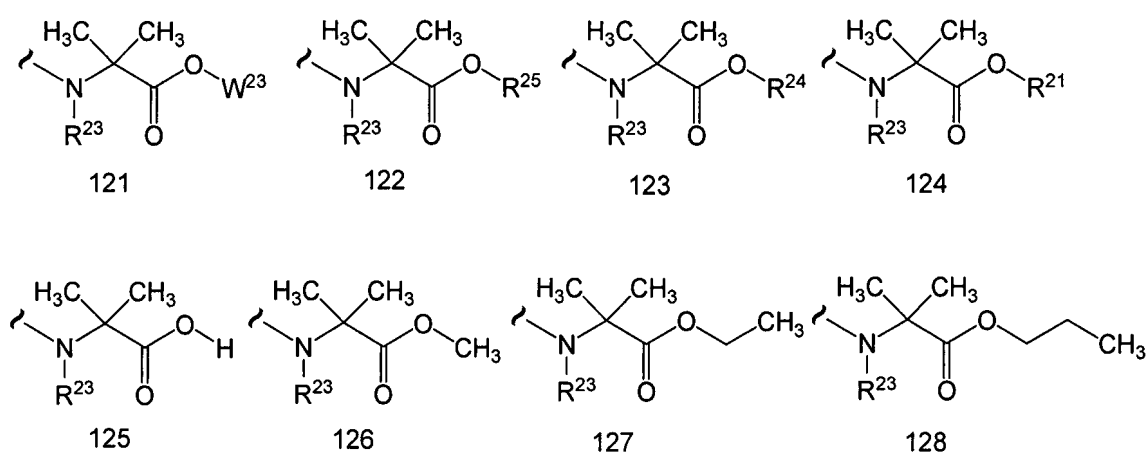


Tabla 20.22

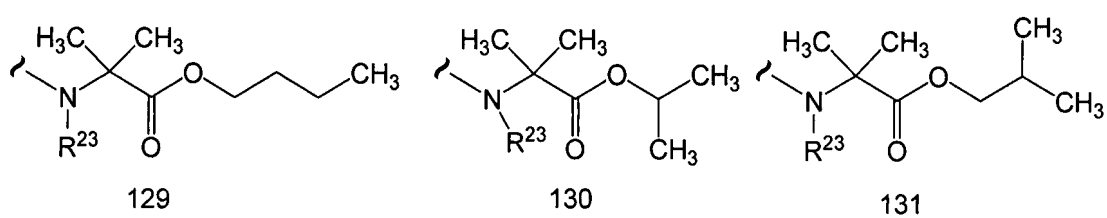


Tabla 20.23

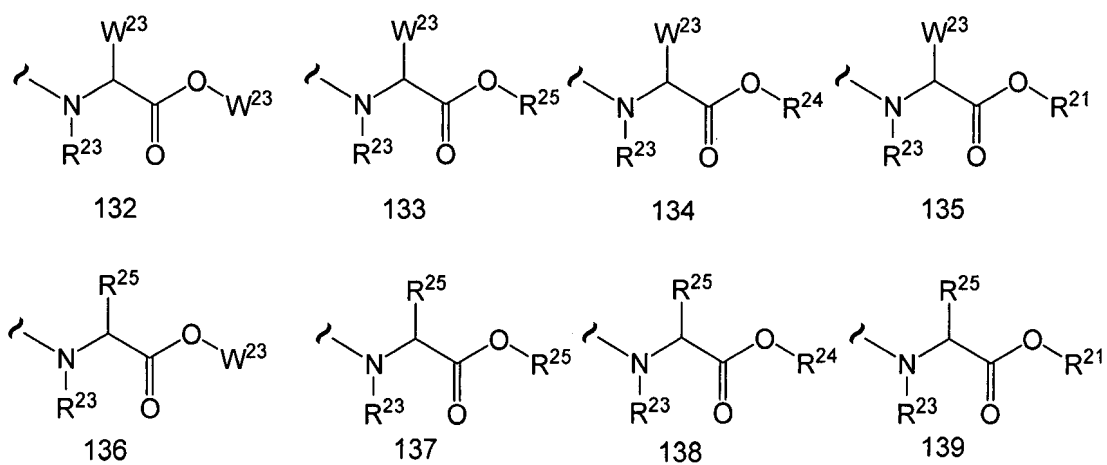


Tabla 20.24

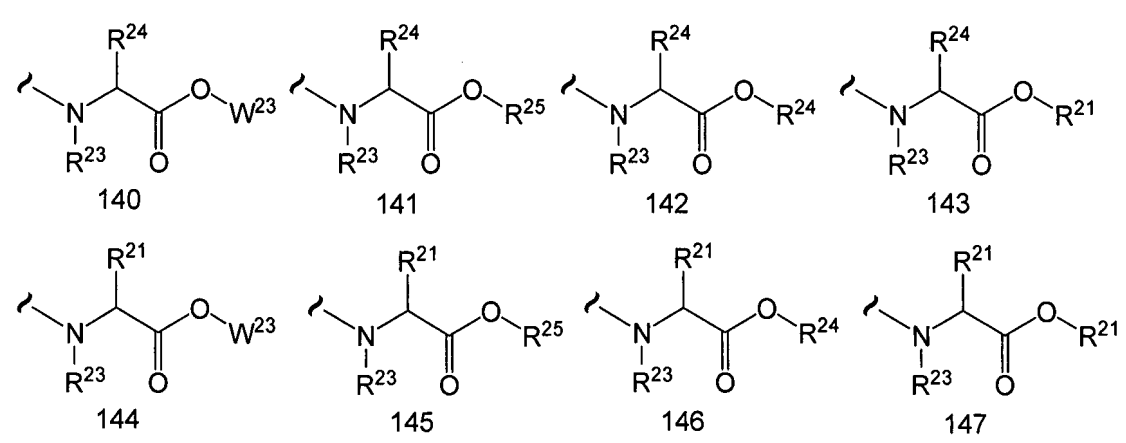


Tabla 20.25

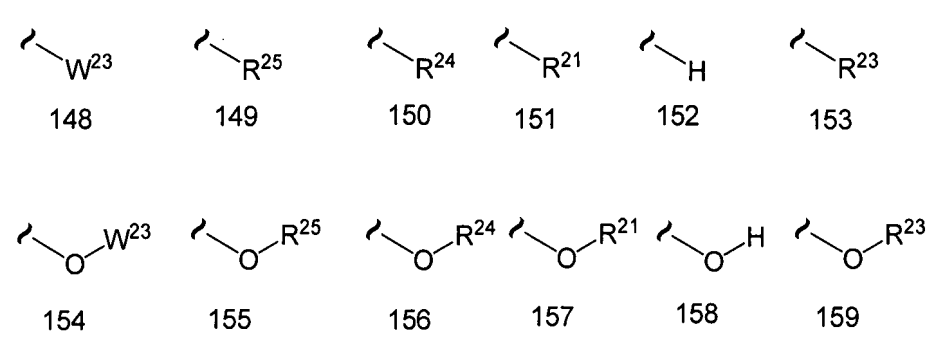


Tabla 20.26

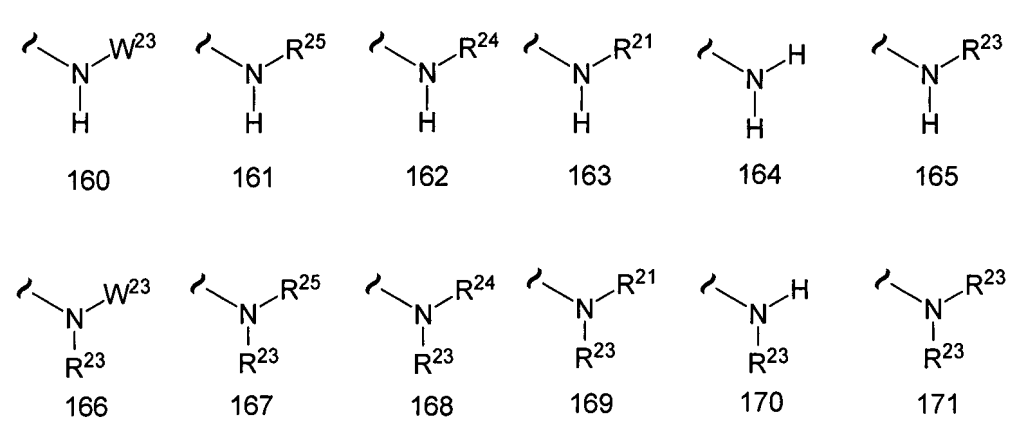


Tabla 20.27

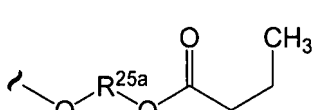
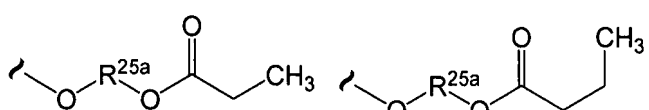
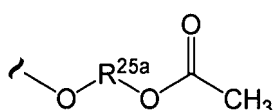
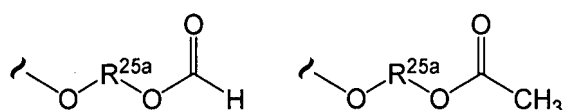
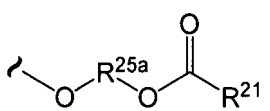
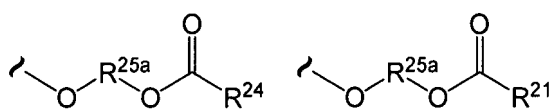
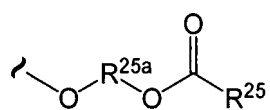
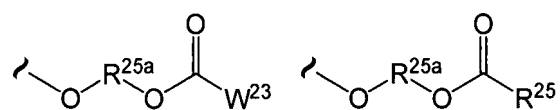


Tabla 20.28

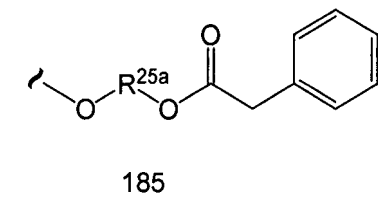
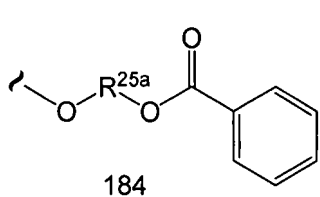
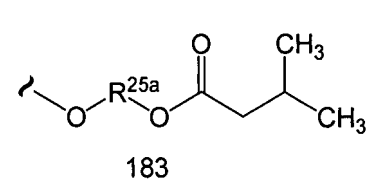
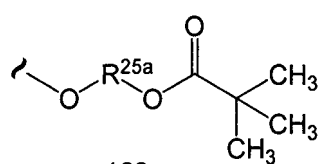
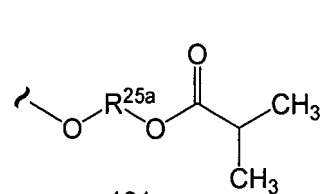
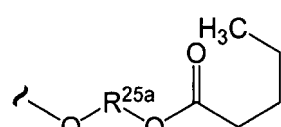
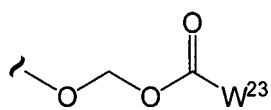
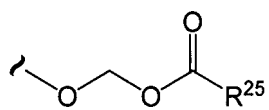


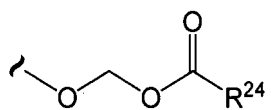
Tabla 20.29



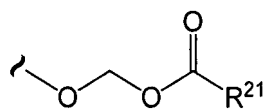
186



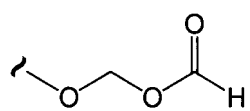
187



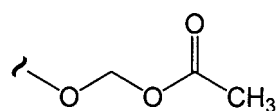
188



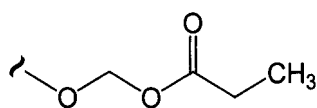
189



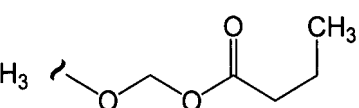
190



191

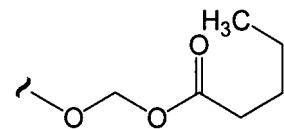


192

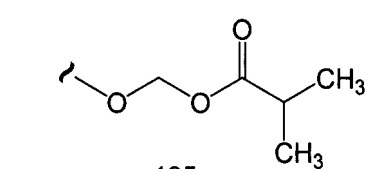


193

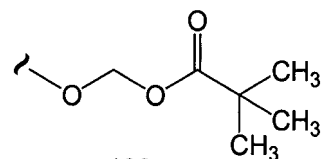
Tabla 20.30



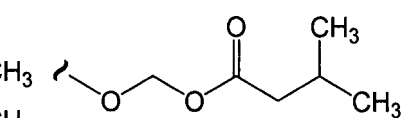
194



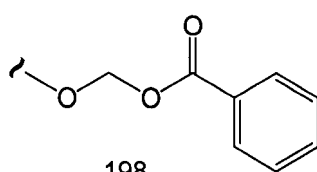
195



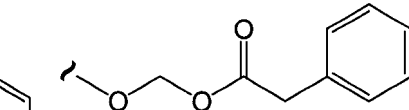
196



197



198



199

Tabla 20.31

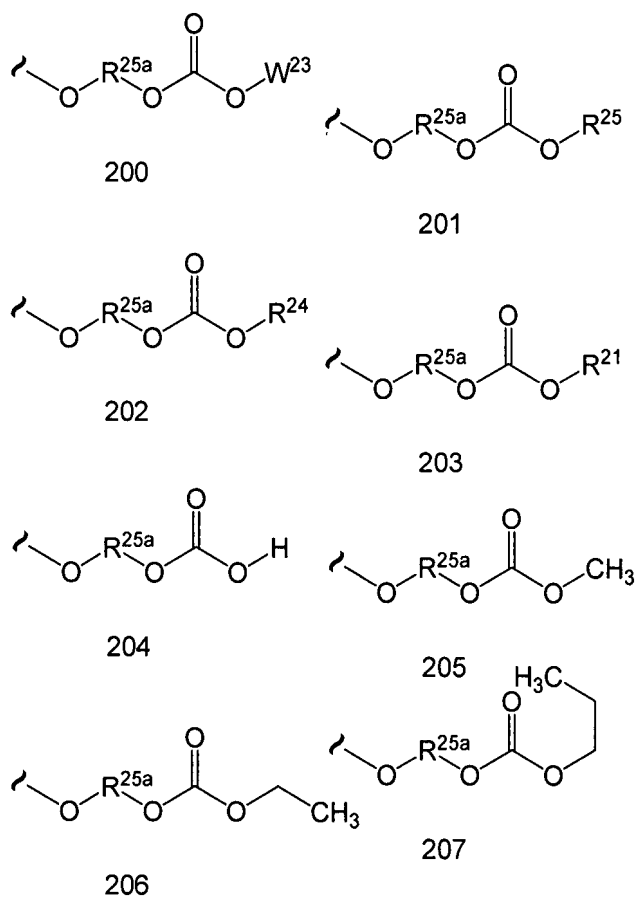
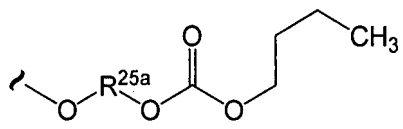
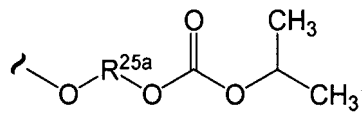


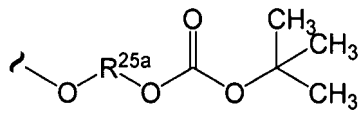
Tabla 20.32



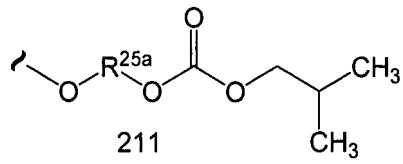
208



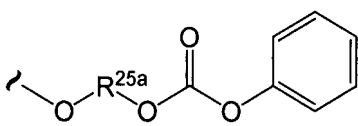
209



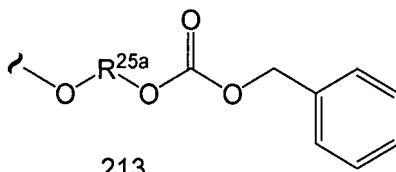
210



211



212



213

Tabla 20.33

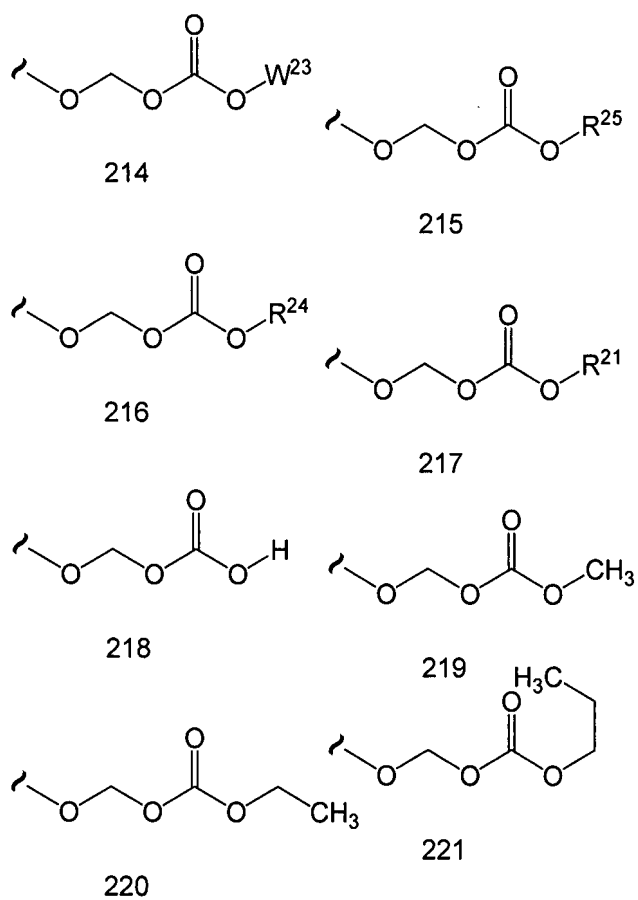


Tabla 20.34

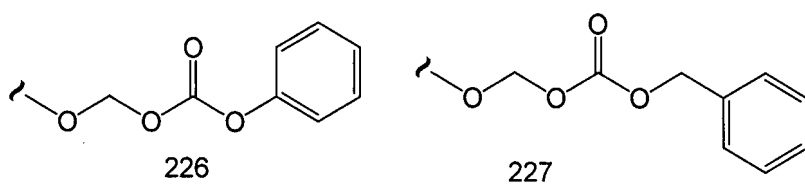
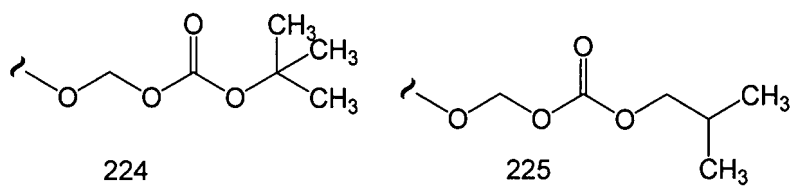
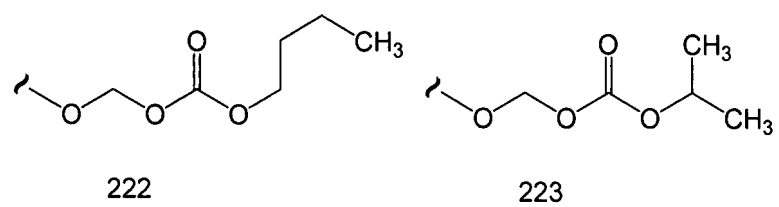


Tabla 20.35

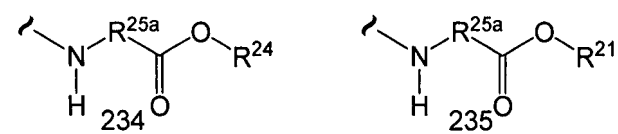
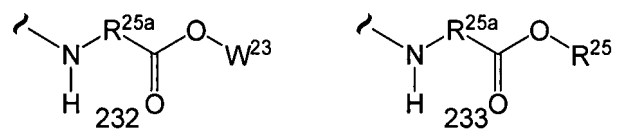
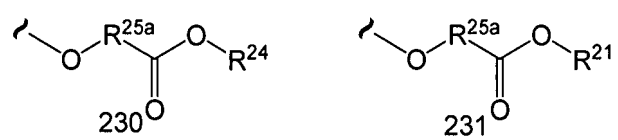
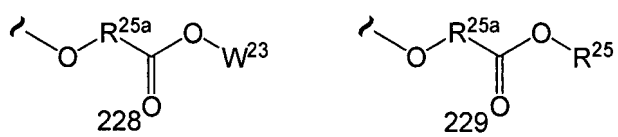
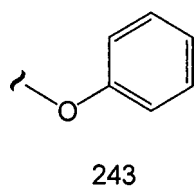
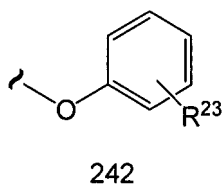
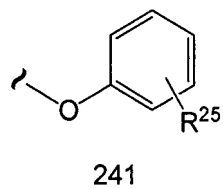
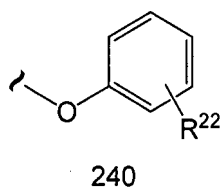
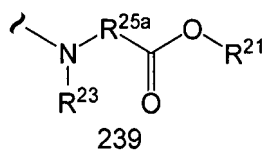
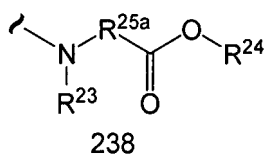
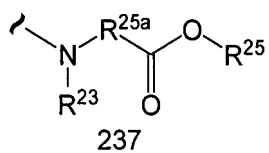
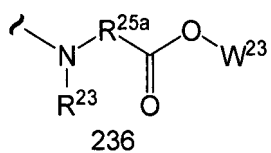
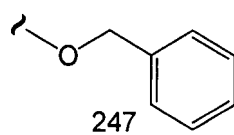
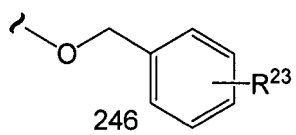
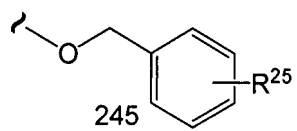
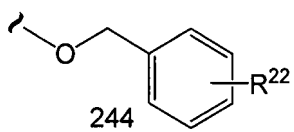


Tabla 20.36Tabla 20.37

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

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

Finalmente, debe entenderse que las composiciones en la presente comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como

también zwitteriónicas, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Los compuestos de la invención, ejemplificados por las Fórmulas I a III pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, se encuentran todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido por la reconversión en sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza mediante reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" hace referencia a moléculas que son superponibles a su compañero de imagen especular.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares uno del otro. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de

diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución como la electroforesis y la cromatografía.

“Enantiómeros” hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares uno del otro no superponibles.

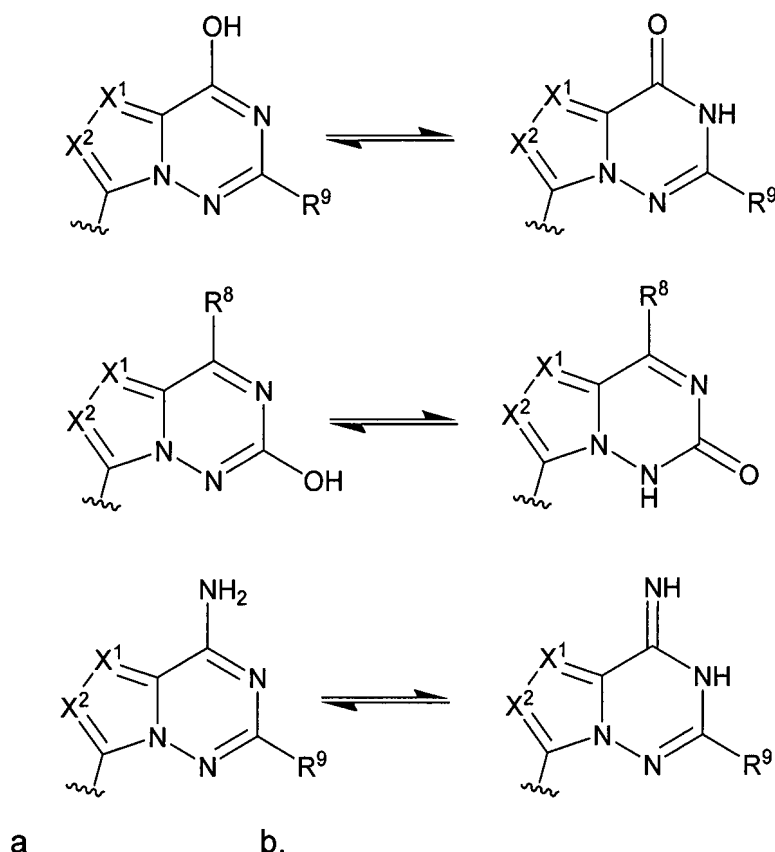
Las convenciones y las definiciones estereoquímicas utilizadas en la presente siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, D y L o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación, por medio del compuesto, de la luz polarizada plana, donde S, (-) o l significan que el compuesto es levógiro, mientras un compuesto con el prefijo R, (+), o d es dexógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, salvo en que son imágenes especulares el uno del otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o un proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Cuando un compuesto descrito en la presente se sustituye por más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, “R” o “R¹”, entonces se entenderá que los grupos pueden ser los mismos o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, ~~~~~, indican el sitio donde se unen los enlaces covalentes con las subestructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

En ciertas ocasiones, los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos. Aunque puede que solo se describa una

sola estructura de resonancia deslocalizada, tales formas se contemplan todas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros enoaminos para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todos sus posibles formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de la invención.

Un experto en la técnica reconocerá que los nucleósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no de modo taxativo, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes como se muestra a continuación.



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos en todas las modalidades descritas en la presente se encuentran dentro del alcance la invención.

Métodos de inhibición de la polimerasa del VHC

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad de la polimerasa del VHC que comprenden una etapa de tratamiento de una

muestra que se sospeche que contenga VHC con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa del VHC, como intermedios para tales inhibidores o tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores se enlazarán a lugares en la superficie o en una cavidad de la polimerasa del VHC que tenga una geometría única para la polimerasa del VHC. Las composiciones que se unen a la polimerasa del VHC pueden unirse con grados de reversibilidad variables. Aquellos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para usarse en este método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para detectar la polimerasa del VHC. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar la polimerasa del VHC en una muestra que se sospeche que contenga polimerasa del VHC, que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospeche que contenga polimerasa de VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una marca y observar el efecto de la muestra en la actividad de la marca. Las marcas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres y estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de manera convencional mediante el uso de grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de células o tejidos; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada y similares. Típicamente, se sospechará que la mezcla contiene un organismo que produce polimerasa del VHC, con frecuencia un organismo patógeno tal como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de agua/solvente orgánicas. Las muestras

incluyen organismos vivos tales como humanos y materiales artificiales tales como cultivos de células.

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

Si se desea, luego de la aplicación de la composición, la actividad de la polimerasa del VHC puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detectar la actividad de la polimerasa del VHC. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinar la actividad de la polimerasa del VHC. Típicamente, se aplica uno de los métodos de análisis descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método, tal como la observación de propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

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

Sin embargo, al analizar los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, debería tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no estar correlacionados con ensayos de cultivo de células. Por lo tanto, la principal herramienta de análisis debería ser un ensayo celular.

Análisis de inhibidores de la polimerasa de VHC

Las composiciones de la invención se analizan mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad de las enzimas para detectar la actividad inhibitoria contra la polimerasa del VHC. Dentro del contexto de la invención, típicamente, primero se examinan las composiciones para detectar la inhibición de polimerasa del VHC *in vitro*, y luego se examinan las composiciones que muestren actividad inhibitoria para detectar la actividad *in vivo*. Las composiciones que tienen K_i (constantes inhibitorias) *in vitro* de menos de

alrededor de 5×10^{-6} M, típicamente menos de alrededor de 1×10^{-7} M y preferentemente menos de alrededor de 5×10^{-8} M se prefieren para su uso *in vivo*.

Los análisis *in vitro* útiles ya se han descrito detalladamente y no serán desarrollados aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se encuentran formulados con portadores convencionales y excipientes, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y cuando se pretendan para la administración que no sea administración oral, serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán excipientes de forma opcional tales como aquellos que se establecen en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrán, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de alrededor de 3 a alrededor de 11, pero es comúnmente de alrededor de 7 a 10.

Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos en formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para el uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para el mismo y, de manera opcional, otros ingredientes terapéuticos. El portador o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración que anteceden. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y

formulaciones se pueden encontrar generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen una etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si fuera necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contengan cada uno una cantidad determinada del ingrediente activo, como polvo o gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo se puede presentar también como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan de modo de proporcionar una liberación retardada o controlada del ingrediente activo a partir de los mismos.

Para las infecciones oculares u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópicos que contiene el o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un intervalo de entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p, tal como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferentemente 0.2 a 15% p/p y más preferentemente 0.5 a 10% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los

ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base cremosa puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tal como el propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo en la piel y otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera que se conoce.

Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como emulgente), comprende, de manera deseable, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) componen la conocida cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa componen la conocida base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar las pérdidas en tubos u otros envases. Pueden utilizarse ésteres mono- o dibásicos, de cadena recta o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de

coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP; los últimos tres son los ésteres que se prefieren. Estos pueden usarse solos o combinados, dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, se utilizan lípidos con un punto de fusión alto tales como la parafina suave y blanca y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas, según la presente invención, comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para la vía de administración pretendida. Cuando se pretende para uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes desintegrantes y de granulación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo la microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esa manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede usar un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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 donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ej., monooleato de sorbitán de polioxietileno). Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, tales como etilo o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachís, 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 tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se puede agregar agentes endulzantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por medio de la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por medio de la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado 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 están ejemplificados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se pueden utilizar convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también se pueden usar en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variaría

según el hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de un material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente calculables para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a alrededor de 500 μg de ingrediente activo por milímetro de solución, de modo que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/hr.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo se encuentra presente en dichas formulaciones preferentemente en una concentración de 0.5 a 20%, de manera ventajosa de 0.5 a 10%, y particularmente alrededor de 1.5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, a menudo sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contienen el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

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

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, de entre 0.1 a 500 micrones, tal como 0.5, 1, 30, 35, etc., las cuales se administran mediante una inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante la inhalación a través de la boca de modo de alcanzar los alvéolos. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la

administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse según métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o profilaxis de las infecciones por VHC como se describe a continuación.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, portadores que se conocen en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, tales como ampollas y frascos sellados, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelamiento (liofilización) requiriendo únicamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria que se prefieren son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, tal como se mencionó anteriormente, o una fracción adecuada de las mismas, del ingrediente activo.

Debe comprenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente con un portador veterinario para ellas.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra manera 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.

Los compuestos de la invención se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada"), en las cuales la liberación del ingrediente activo es controlada y regulada para permitir una dosis con menor frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.

La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se esté tratando, la toxicidad, de si el compuesto se está utilizando como profiláctico (dosis bajas) o contra una infección viral activa, la vía de administración y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico en función de estudios de incremento de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de alrededor de 0.0001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de alrededor de .01 a alrededor de 5 mg/kg de peso corporal por día; aun más típicamente, de alrededor de .05 a alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg y puede llevar la forma de dosis unitarias o múltiples.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (a los que se hace referencia en la presente como los ingredientes activos) se administran por medio de cualquier vía adecuada para la afección que se vaya a tratar. Las vías adecuadas incluyen la

oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se comprenderá que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que se encuentran oralmente biodisponibles y pueden administrarse oralmente.

Terapia combinada

Las combinaciones de los compuestos de la Fórmula I a III se seleccionan típicamente en función de la afección que se vaya a tratar, la reactividad cruzada de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (tales como los descritos en la presente).

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

De forma más específica, una o más compuestos de la presente invención puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

1) interferones, por ej., rIFN alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multifерон, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed

510), albinterferón alfa-2b (Albuferón), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado) y belerofón,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

En aun otra modalidad, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

De forma más específica, las composiciones de uno o más compuestos de la presente invención puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

1) interferones, por ej., rIFN alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferón, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferón), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado) y belerofón,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18,

VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib)

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

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

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

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC y otros fármacos para tratar el VHC y combinaciones de los mismos.

Se pueden seleccionar combinaciones de los compuestos de las Fórmulas I a III y agentes terapéuticos adicionales para tratar a pacientes infectados con VHC y otras afecciones tales como las infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de las Fórmulas I a III pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC y otros fármacos para tratar el VHC.

De forma más específica, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa de VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleosídico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de la curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del

ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasas, por ejemplo, immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergón, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergón, IFN-beta pegilada, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alpha, r-IFN-beta, infergón + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón, 12) análogos de la ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina), 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxín, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligén, HRG214, citolina, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención 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.

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

La co administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención segundos, minutos u horas luego de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguida segundos o minutos después por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. De manera alternativa, primero puede administrarse una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención luego de unos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguida, luego de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos primero, seguida, luego de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y "sinérgica", es decir, el efecto que se logra cuando los ingredientes activos utilizados en conjunto es superior a la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos de

forma individual. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados de manera alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en una terapia alternada, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra secuencialmente, es decir, en serie, una dosis eficaz de cada ingrediente activo, mientras que en la terapia combinada se administran a la vez dosis eficaces de dos o más ingrediente activos. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor a los efectos puramente aditivos que se prevén de los compuestos individuales de la combinación.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I a III; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por medio de lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I a III; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por medio de lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a III, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de

endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I a III; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I a III; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por medio de lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

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

En aun otras modalidades, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una infección por VHC en un paciente.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Dentro del alcance de la invención también se encuentran los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente, en la medida en que dichos productos sean novedosos y no evidentes en la técnica anterior. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos novedosos y no evidentes producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente como para proporcionar un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado de la invención (por ejemplo, ^{14}C o ^3H), administrándolo de forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor a alrededor de 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobayo, mono o ser humano, dejando pasar un tiempo suficiente como para que se produzca el metabolismo (típicamente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos convertidos de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente porque están marcados (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 medio de análisis MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, mientras no se puedan encontrar *in vivo* de otra forma, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibitoria de la polimerasa del VHC por sí mismos.

Las recetas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sucedáneas se conocen. Los compuestos se definen en la presente como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de alrededor de 50 moles por ciento de los grupos protegidos se encuentran desprotegidos en jugos gástricos o intestinales sucedáneos tras la incubación durante 1 hora a 37°C. Solo porque los compuestos sean estables frente al tracto gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo*. Los

profármacos de la invención serán típicamente estables en el sistema digestivo pero pueden ser hidrolizados sustancialmente ante el fármaco principal en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico o dentro de células en general.

Ejemplos

Se utilizan determinadas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serán comprendidos por los expertos en la técnica, la tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

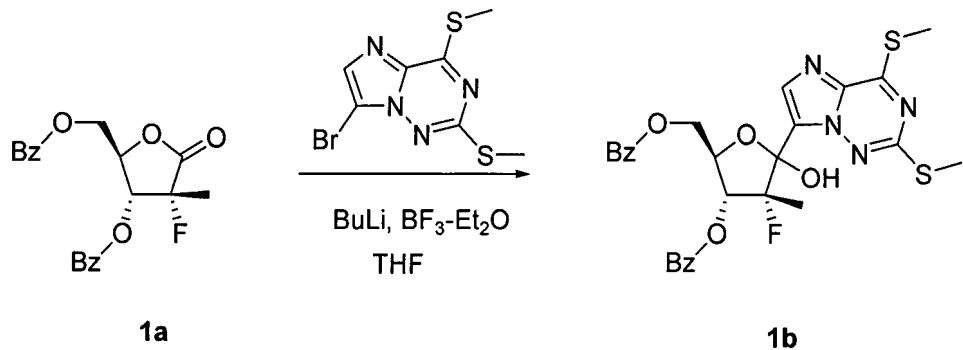
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil dimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electropulverización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	índice de masa con respecto a la carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1

MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	Cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla en 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo a partir de tetrametilsilano

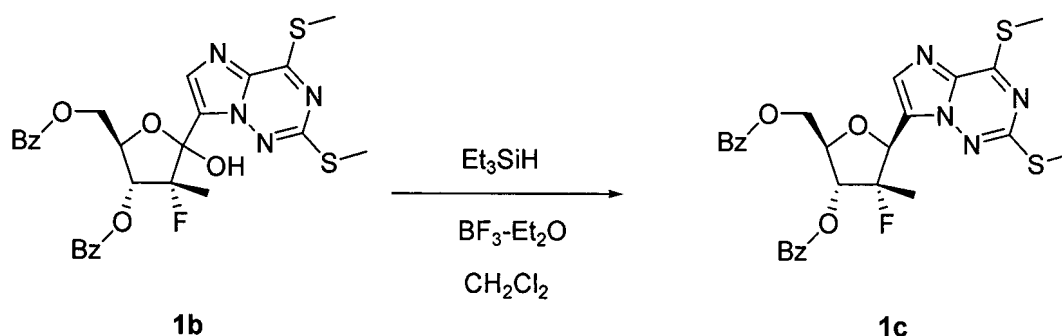
Preparación de compuestos

Compuesto 1

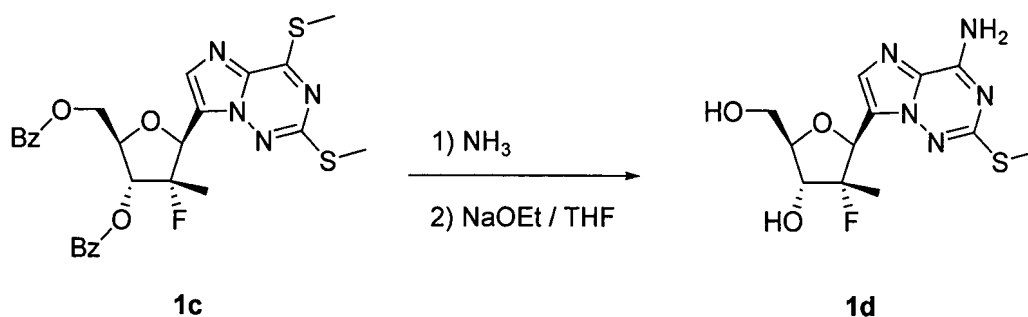


A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con WO2008116064, 500 mg, 1.72 mmol) en THF anhidro (5 mL) se le agregó gota a gota BuLi (1.6 M en hexanos, 1.61 mL, 2.41 mmol) a -78 °C. La suspensión se convirtió en una solución marrón rojiza luego de 5 minutos y luego se agregó gota a gota una mezcla de **1a** (preparada de acuerdo con WO 200631725, 675 mg, 1.81 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (2.40 mL, 1.89 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla. Luego de agitar durante 2 horas a -78°C, se agregó NH₄Cl saturado para inactivar la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

(EtOAc/hexanos), para proporcionar **1b** como una espuma color amarillo intenso (650 mg, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 2H), 6.40 (brs, 1H), 6.01 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.62 (d, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -167,5 MS = 585.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

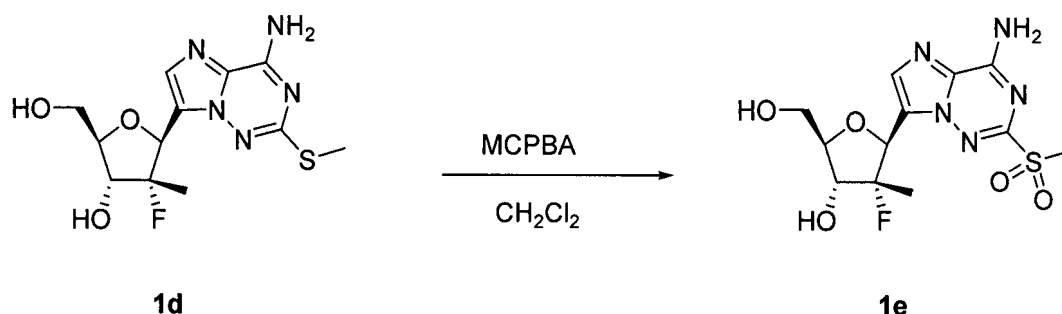


A una solución de **1b** (820 mg, 1.40 mmol) en diclorometano (20 mL), se le agregaron eterato de trifluoruro de boro (2 mL) y trietilsilano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó eterato de trifluoruro de boro (1 mL) y trietilsilano (1 mL) adicional, y se agitó durante 7 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos), para proporcionar **1c** (605 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 5.78 (m, 2H), 4.80 (dd, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (d, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -149,9 MS = 569.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

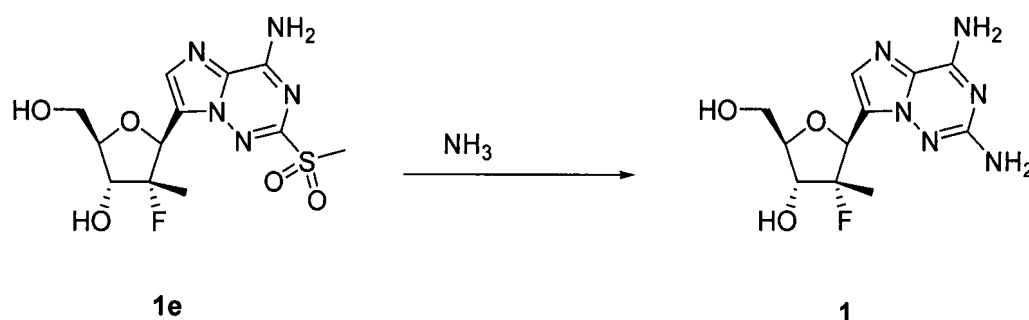


El compuesto **1c** (635 mg, 1.12 mmol) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 mL) y el reactor de bomba se selló fuertemente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a

temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó y el residuo sólido se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se agregó etóxido de sodio (25% p. 0.63 mL) y se agitó a 60°C durante 40 minutos. La mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró. El residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto **1d** (175 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.09 (d, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -153,5 MS = 330.1 (M + H^+).



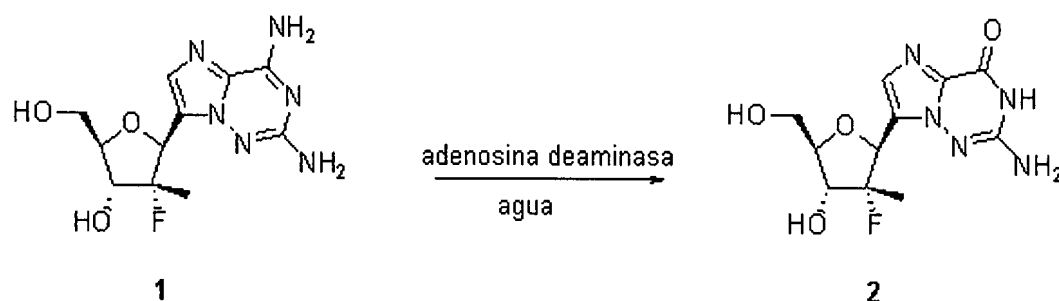
A una solución de **1d** (175 mg, 0.53 mmol) en diclorometano (11 mL) se le agregó MCPBA (370 mg, ~ 1.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, para dar como resultado **1e** bruto que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS = 362.0 (M + H^+).



El compuesto **1e** (obtenido de la reacción previa) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 mL) y el reactor de bomba se selló fuertemente. La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 días. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó. El residuo sólido se purificó mediante RP HPLC para dar como resultado en compuesto **1** (105 mg, 66% en dos etapas). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.31 (s, 1H), 5.43 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.6, 23.2, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 3.67 (dd,

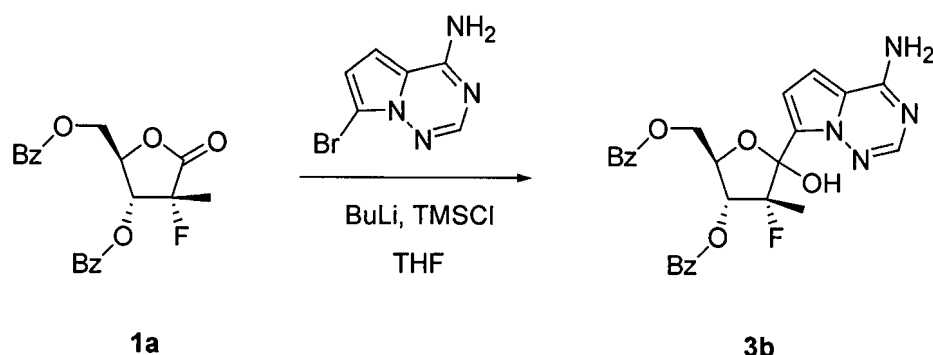
$J = 4.8, 12.8 \text{ Hz, 1H}$), $1.05 \text{ (d, } J = 22.8 \text{ Hz, 3H)}$. ^{19}F NMR (376 MHz, D_2O): $\delta -153.5$
 MS = 299.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 2



A una solución del compuesto **1** (82 mg, 0.28 mmol) en agua (340 mL) se le agregó adenosina deaminasa (A5168 de bazo bovino tipo IX de Sigma-Aldrich, 0.125 unidad por mL de agua) y se agitó a 37°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante RP HPLC, para proporcionar el compuesto **2** (56 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.35 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 25.2 \text{ Hz, 1H}$), 4.08 (dd, $J = 9.6, 22.6, 1\text{H}$), 3.93 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 2.4, 12.8 \text{ Hz, 1H}$), 3.71 (dd, $J = 4.8, 12.8 \text{ Hz, 1H}$), 1.12 (d, $J = 23.2 \text{ Hz, 3H}$). ^{19}F NMR (376 MHz, D_2O): $\delta -153.4$
 MS = 300.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 3

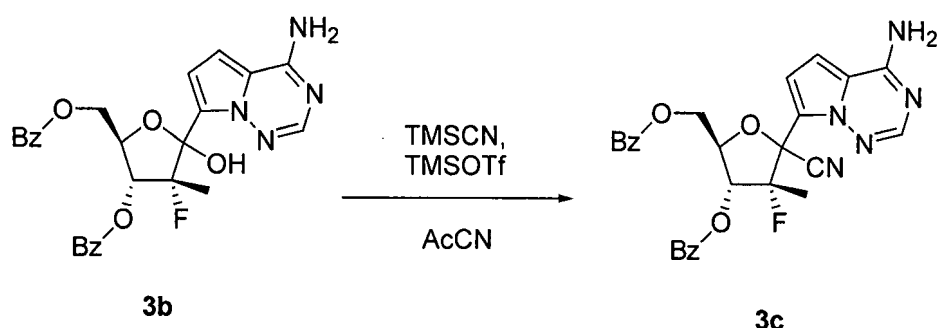


A una suspensión de 7-bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparado de acuerdo con WO2007056170, 2.13 g, 10 mmol) en THF (20 mL), se le agregó TMSCl (2.66 mL, 21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en argón. Luego de enfriar a -78°C , se agregó gota a gota una solución de BuLi (1.6 M, 21 mL, 33 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 1 hora a

la misma temperatura. Luego se agregó una solución de **1a** (preparada de acuerdo con WO 200631725, 4.46 g, 12 mmol) en THF (10 mL). Luego de agitar durante 2 horas a -78°C , se agregó cloruro de amonio saturado para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para proporcionar **3b** como un sólido amarillo (1,6 g, 32%). MS = 507.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

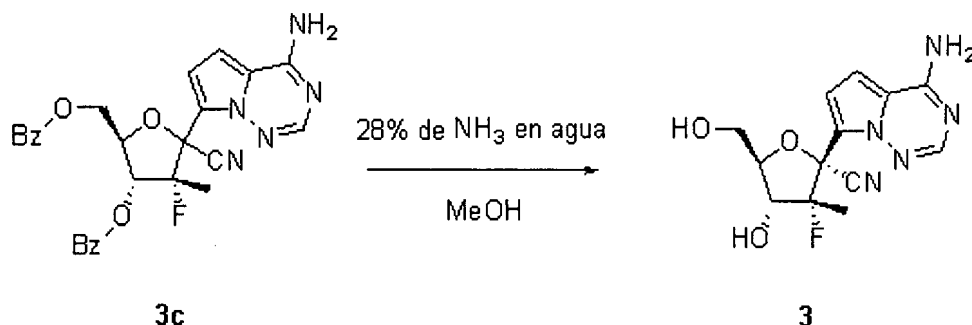
Procedimiento alternativo para el compuesto 3b utilizando 1,2-bis-[(clorodimetil)silani]etano en vez de clorotrimetilsilano

A una suspensión de 7-bromo-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (500 mg, 2.35 mmol) en THF (6.5 mL) se le agregó BuLi (1.6 M en hexanos, 1.6 mL) a -78°C . Luego de 30 minutos, se agregó una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silani]etano (538 mg, 2.4 mmol) en THF (1.2 mL). Luego de 45 minutos, se agregó BuLi (1.6 mL). Luego de 30 minutos adicionales, se agregó BuLi (1.5 mL). Luego de 30 minutos, se agregó una solución de **1a** (610 mg, 1.64 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas en argón. Se agregó ácido acético (0.7 mL) gota a gota para inactivar la reacción, seguido de la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos), para proporcionar **3b** (320 mg, 40%). El **1a** del comienzo también se recuperó (350 mg) a partir de la cromatografía.



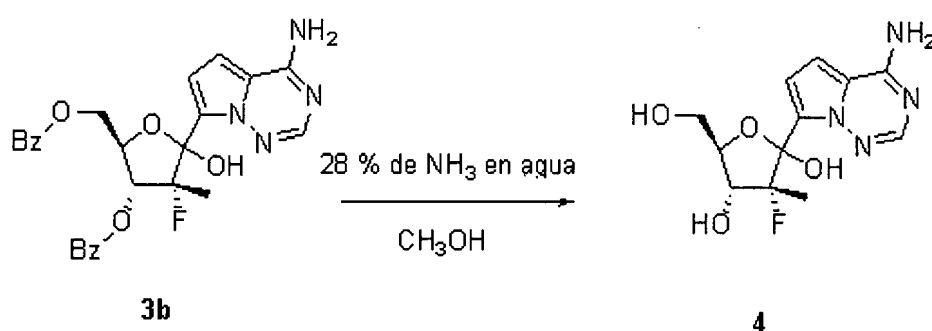
A una solución del compuesto **3b** (50 mg, 0.1 mmol) y TMSCN (67 μL , 0.5 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) a 0°C se le agregó TMSOTf (91 μL , 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 65°C

durante 3 días. La reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado a temperatura ambiente y se diluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto deseado **3c** (28 mg, 54%). $\text{MS} = 516.1 (\text{M} + \text{H}^+)$.

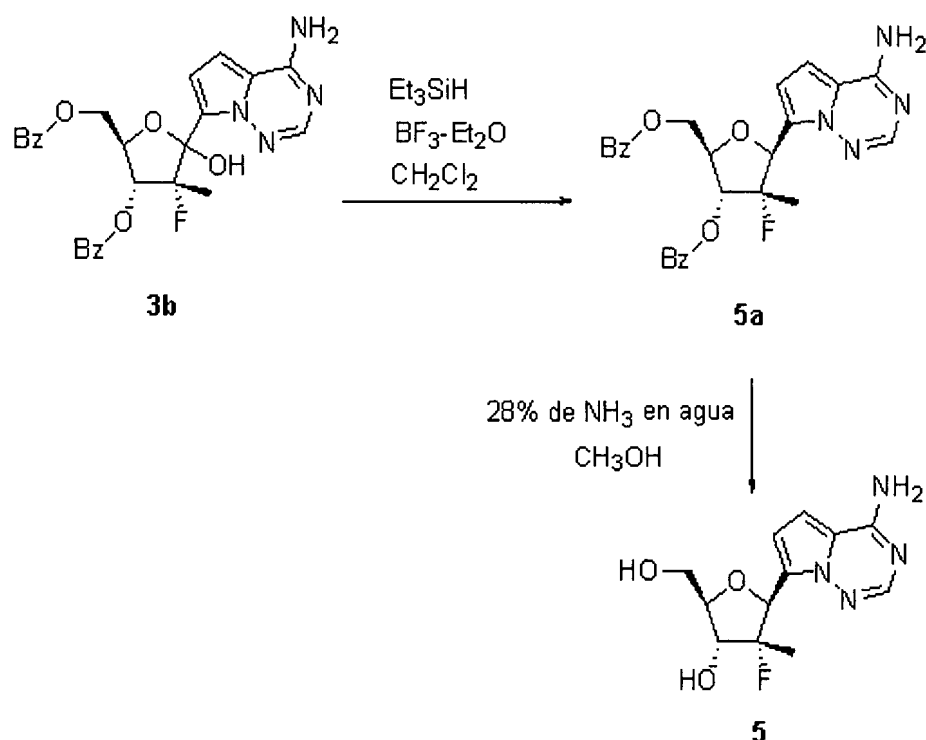


A una solución de **3c** (56 mg, 0.11 mmol) en metanol (1.2 mL) se le agregó hidróxido de amonio (28% en agua, 0.8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (agua/acetonitrilo), para dar como resultado el compuesto **3** (20 mg, 60%). ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.88 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 1.15 (d, 3H). $\text{MS} = 308.1 (\text{M} + \text{H}^+)$.

Compuesto 4



A una solución de **3b** (60 mg, 0.12 mmol) en metanol (0.5 mL) se le agregó hidróxido de amonio (28% en agua, 0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (agua/acetonitrilo), dando como resultado el compuesto **4** (25 mg, 70%). $\text{MS} = 299.1 (\text{M} + \text{H}^+)$.

Compuesto 5

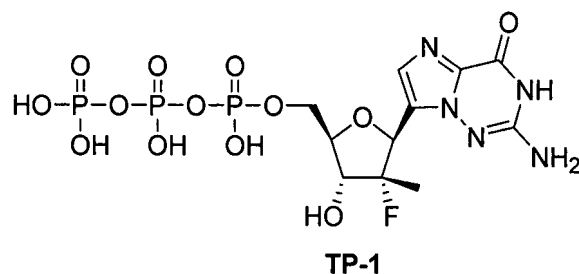
El compuesto **3b** se convirtió al compuesto **5a** mediante un procedimiento similar a la conversión de **1b** en **1c**. Luego el compuesto **5a** se convirtió al compuesto **5** mediante un procedimiento similar a la conversión de **3c** en **3**. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.68 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 25.2$ Hz, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H), 0.98 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O): δ -154,2 MS = 283.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Procedimiento general para la preparación de un trifosfato nucleosídico:

Se carga un nucleósido (~20 mg) en un matraz con forma de pera (5-15 mL). Se agrega fosfato de trimetilo (0.5-1.0 mL). La solución se enfría con un baño de agua helada. Se agrega POCl_3 (40-45 mg) y se agita a 0°C hasta que la reacción está completa (1 a 4 horas; el progreso de la reacción se monitorea mediante HPLC de intercambio de iones; se preparan muestras analíticas tomando ~3 μL de la mezcla de reacción y diluyéndolos con 1.0 M de $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30 a 50 μL)). Luego se agrega una solución de pirofosfato- Bu_3N (250 mg) y Bu_3N (90 a 105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1.5 mL). La mezcla se agita a 0°C durante

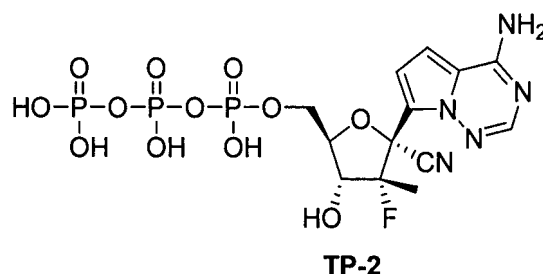
0.3 a 2.5 horas y luego la reacción se inactiva con 1.0 M de $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (~5 mL). La mezcla resultante se agita por 0.5 a 1 horas adicionales mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta la sequedad, se vuelve a disolver en agua (4 mL) y se purifica mediante HPLC de intercambio de iones. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran hasta la sequedad, se disuelven en agua (~5 mL), se concentran hasta la sequedad y se disuelven otra vez en agua (~5 mL). Se agrega NaHCO_3 (30 a 50 mg) y se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en agua y se concentra hasta la sequedad otra vez. Este proceso se repite de 2 a 5 veces. Luego el residuo se somete a purificación C-18 HPLC, para dar como resultado el producto deseado como un sodio o una sal. De manera alternativa, la mezcla de reacción bruta se somete a C-18 HPLC primero y luego a purificación por HPLC de intercambio de iones para dar como resultado el producto deseado como una sal de trietilamonio.

Compuesto TP-1



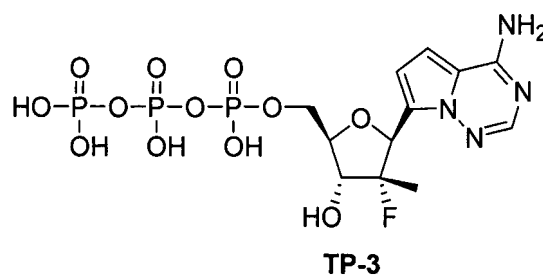
El **compuesto TP-1** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 2** como material de partida. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.44 (s, 1H), 5.45 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): δ -9.5 (d, J = 22.1 Hz), -11.0 (d, J = 19.9 Hz), -23.2 (t, J = 23.0 Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O): δ -153.9

Compuesto TP-2



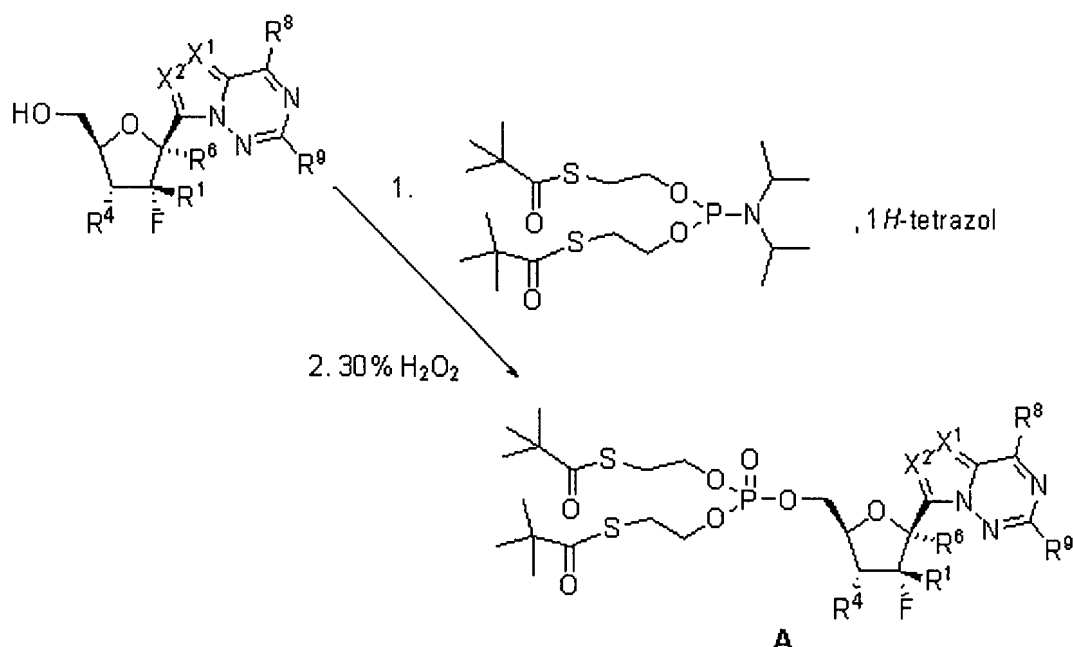
El **compuesto TP-2** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 3** como material de partida. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.82 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 y 2'-C- CH_3). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): δ -10.7 (d, $J = 19.5$ Hz), -11.3 (d, $J = 19.8$ Hz), -23.1 (t, $J = 19.8$ Hz).

Compuesto TP-3



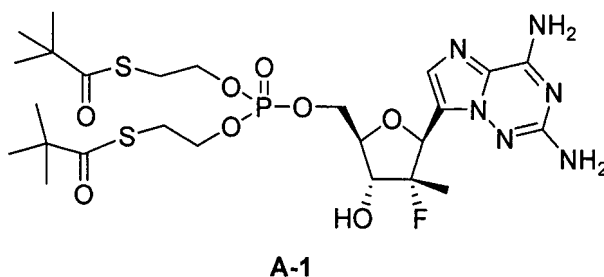
El **compuesto TP-3** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 5** como material de partida. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.71 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.14 (m, NCH_2CH_3), 1.00 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H, 2'-C- CH_3). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): δ -8.1 (d, $J = 22.1$ Hz), -11.1 (d, $J = 19.9$ Hz), -22.7 (t, $J = 23.0$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O): δ -155.6 MS = 520.9 (M - H^+).

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



A una solución de un nucleósido (0.1 mmol) en trimetilfosfita (1.0 mL), se le agrega 1H-tetrazol (42 mg, 0.6 mmol) seguido de la adición de éster S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxi]-fosfanilo}-etil) del ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico (preparado de acuerdo con *J. Med. Chem.*, **1985**, 38, 3941, 90 mg, 0.2 mmol) a 0 °C. Luego de agitar durante 2 horas, se agregó 30% de peróxido de hidrógeno en H₂O (140 µL) a la mezcla. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó 1 M de Na₂S₂O₃ en H₂O (5 mL) para inactivar la reacción. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (10 mL x 2), salmuera, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (gradiente MeCN–H₂O) para dar como resultado un profármaco A.

Compuesto A-1



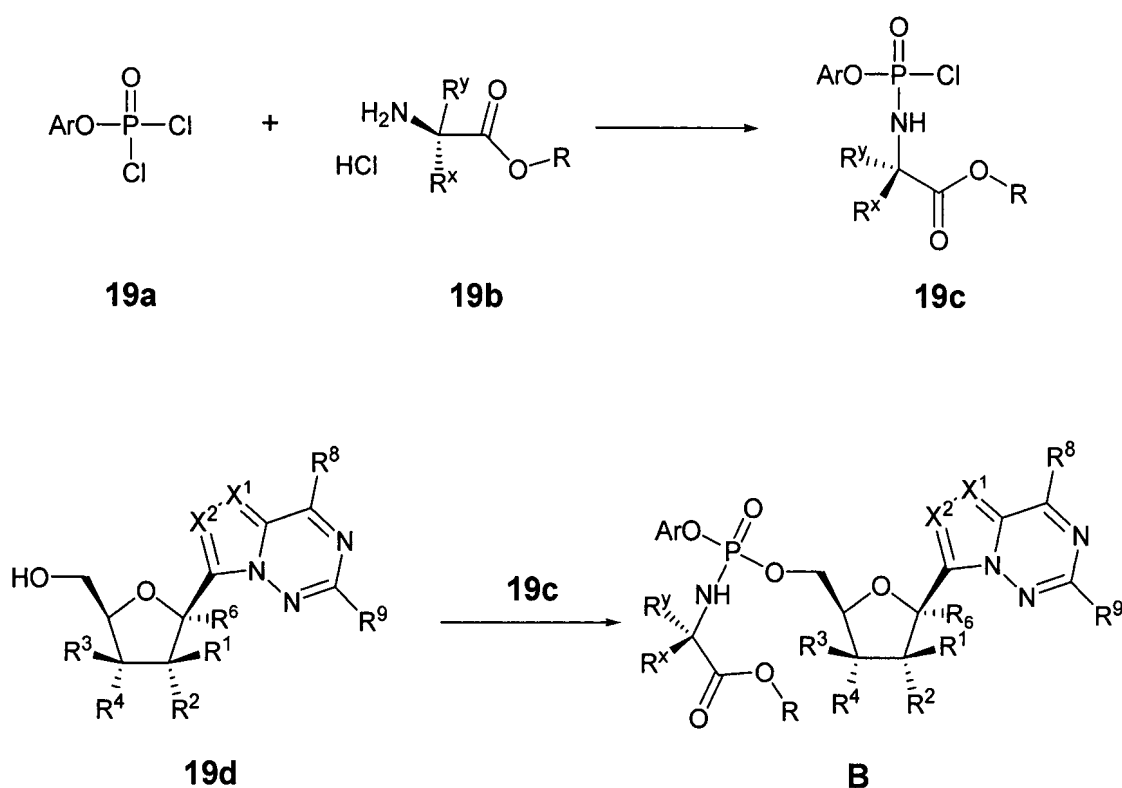
El Compuesto A-1 se preparó mediante el método A, usando el compuesto 1 como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 26.4 Hz, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, 4'-H), 4.18 (m,

2H, 5'-H), 4.10 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 1.24 (d, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (d, 9H). ^{31}P NMR (161,9 MHz, CDCl_3): δ -1,26 MS = 667.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

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

Pueden prepararse ejemplos no taxativos de profármacos de mono-fosforomidato que comprenden la presente invención según el esquema general 1.

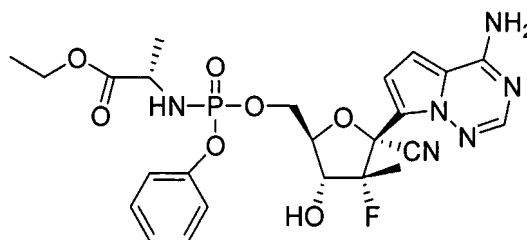
Esquema 1



El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de aminoácido **19b**, por ejemplo, sal de HCl , con un diclorofosfato arilo **19a** en la presencia de alrededor de dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **19c**. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, imidazoles, piridinas tales como la lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como la trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Se prefieren particularmente aminas terciarias. Preferentemente, el producto de cada etapa se usa directamente en las etapas subsiguientes sin recristalización o cromatografía. De manera específica, pero no taxativa, pueden encontrarse ejemplos de **19a**, **19b** y **19c** en WO2006/121820 que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. Una base de nucleósidos **19b** reacciona con el

fosforamidato **19c** en la presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, imidazoles, piridinas tales como la lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como la trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto **B** puede aislarse mediante recristalización y/o cromatografía.

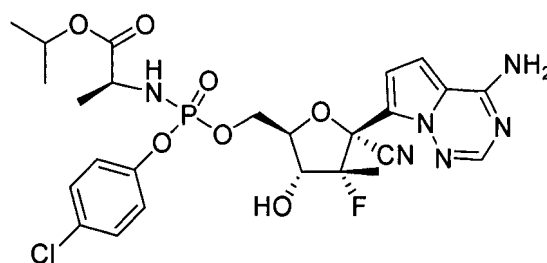
Compuesto B-1



B-1

Se agregó fosfocloridato de feniletoxialaninilo (124 mg, 0.42 mmol; preparado según McGuigan et ál, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) a una mezcla del **Compuesto 3** (20 mg, 0.065 mmol) y *N*-metilimidazol (42 μ L, 0.52 mmol) en fosfato de trimetilo anhidro (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se agregó metanol para inactivar la reacción. El solvente de metanol se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa y luego mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100% de acetato de etilo), para dar como resultado el compuesto **B-1** (10 mg, 27%). ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3.42, 3.77. MS = 563.0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 561.0 ($\text{M} - \text{H}^+$).

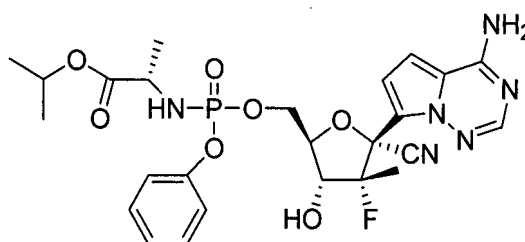
Compuesto B-2



B-2

Se agregan alrededor de 3.1 mmol de fosforocloridato de 4-clorofenil 2-propiloxialaninilo (preparado según McGuigan et ál, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) a una mezcla de alrededor de 0.5 mmol del **compuesto 3** y alrededor de 3.8 mmol de *N*-metilimidazol en alrededor de 3 mL de fosfato de trimetilo anhidro. La mezcla de reacción se agita durante alrededor de 1 a 24 horas a temperatura ambiente y luego se agrega metanol para inactivar la reacción. El solvente de metanol se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto **B-2**.

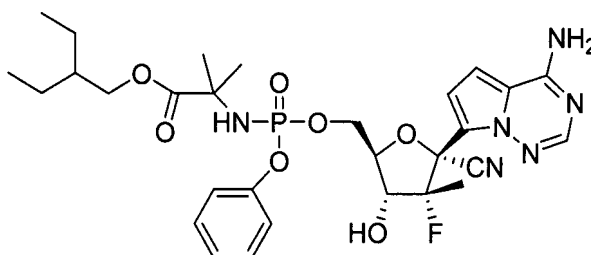
Compuesto B-3



B-3

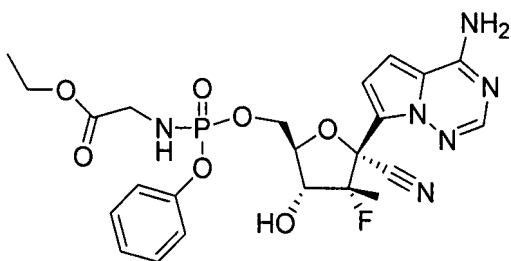
El **compuesto B-3** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3.50, 3.76. MS = 577.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-4

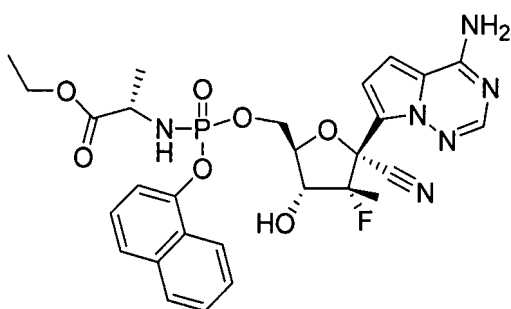


B-4

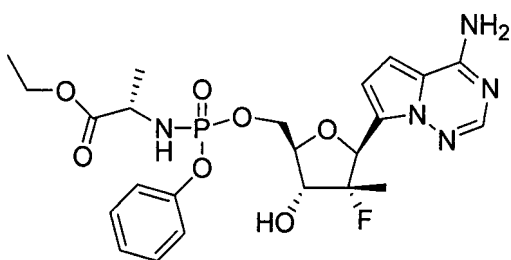
El **compuesto B-4** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD): δ 2,2 MS = 633.4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-5**B-5**

El **compuesto B-5** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 4.15, 4.27. MS = 549.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

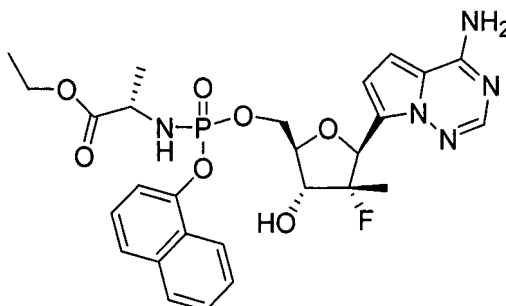
Compuesto B-6**B-6**

El **compuesto B-6** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.50, 4.07. MS = 613.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-7**B-7**

El **Compuesto B-7** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto **5** como nucleósido principal. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.37, 3.97. MS = 538.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

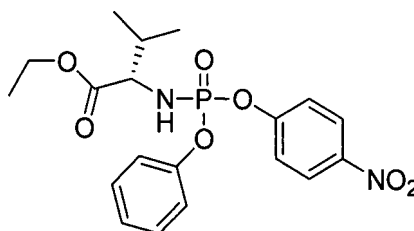
Compuesto B-8



B-8

El **compuesto B-8** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto **5** como nucleósido principal. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.69, 4.39. MS = 588.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Procedimiento alternativo para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método C):



C-1a

En un matraz que contenía clorhidrato de *L*-valina etílico (2.5 g, 13.8 mmol, 1 equiv.) se agregó CH_2Cl_2 (46 mL, 0.3 M) y diclorofosfato de fenilo (2.1 mL, 13.8 mmol, 1 equiv.) ante de enfriarlo a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Luego de 10 minutos, se agregó TEA (3.8 mL, 13.8 mmol, 1 equiv) lentamente a la mezcla de reacción durante cinco minutos. La reacción se dejó proceder durante una hora antes de agregar *p*-nitrofenol (1.9 g, 13.8 mmol, 1 equiv.) a la mezcla de reacción seguido por la adición de más TEA (3.8 mL, 13.8 mmol, 1 equiv.) durante cinco minutos. La reacción se dejó calentar y proceder durante otras dos horas. La reacción se concentró al vacío y se absorbió en éter de dietilo (200 mL). Las sales insolubles

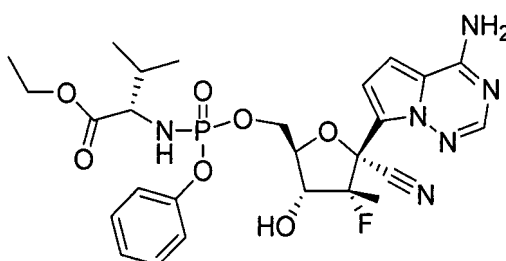
se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando 4/1 Hex/EtOAc para proporcionar un aceite claro como **C-1a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 2 H), 7.41 – 7.20 (m, 7 H), 4.22 – 4.05 (m, 3 H), 2.46 (s, 2 H), 1.99 (dd, J = 23.0, 20.1 Hz, 2 H), 1.68 (s, 1 H), 1.20 – 1.05 (m, 8 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -2.79 (dd, J = 28.0, 4.2 Hz).

LC MS m/z 422.99 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Compuesto C-1



C-1

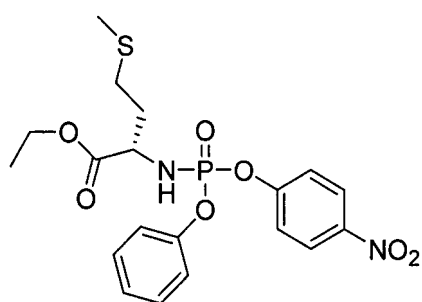
En un matraz que contenía el **compuesto 3** (70 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (1 mL, 0.2 M) y NMP (1 mL, 0.2 M) antes de enfriarlo a 0 °C. Se agregó *t*-BuMgCl (560 μL , 2.5 equiv., 1M THF) lentamente y se dejó agitar durante 5 minutos antes de agregar el fenolato **C-1a** mencionado anteriormente (207 mg, 0.46 mmol, 2 equiv. disuelto en 500 μL de THF) La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez que la reacción estuvo completa, la mezcla entonces se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC, para dar como resultado el **Compuesto C-1**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1 H), 7.24 – 7.10 (m, 4 H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 5.61 (s, 2H), 4.46 (dd, J = 24.0, 11.4 Hz, 2 H), 4.33 – 4.14 (m, 2 H), 4.06 (dt, J = 7.2, 4.2 Hz, 2 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.63 (t, J = 10.6 Hz, 2 H), 1.98 (s, 1 H), 1.17 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 3 H), 0.82 (dd, J = 22.8, 6.8 Hz, 6 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 5.11.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -152.28.

LC MS m/z 591.21 [$\text{M} + \text{H}^+$].

**C-2a**

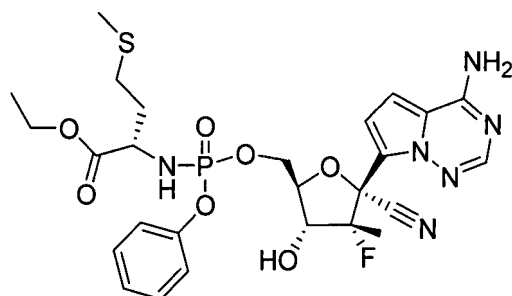
El **compuesto C-2a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando el éster de metionina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 2 H), 7.44 – 7.03 (m, 7 H), 4.11 (s, 2 H), 3.81 (d, J = 44.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3 H), 1.61 (s, 2 H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.01 – 0.65 (m, 4 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.00 (d, J = 12.9 Hz).

LC MS m/z 455.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-2

**C-2**

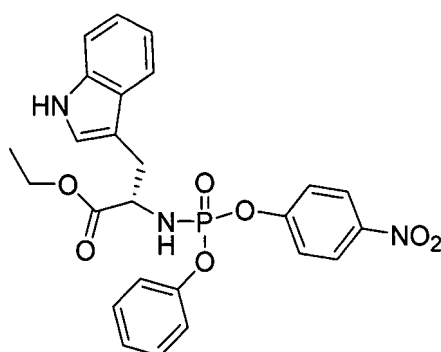
El **compuesto C-2a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-2a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.06 (m, 13H), 6.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 21.6, 11.7 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.14 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 4H), 2.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 16.2 Hz, 5H), 1.89 (s, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 7H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 4.12, 3.58.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.28 (s).

LC MS m/z 623.27 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-3a**

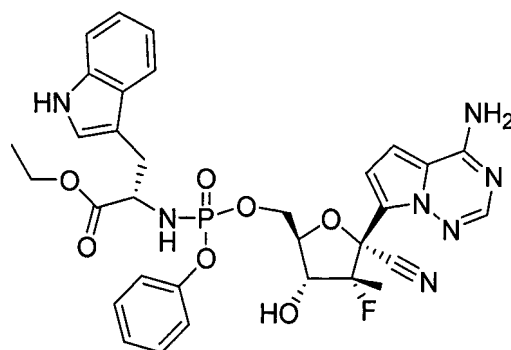
El **compuesto C-3a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando un éster de triptófano.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.03 (m, 3 H), 7.29 - 7.08 (m, 8 H), 7.36 - 6.98 (m, 3 H), 4.41 - 4.11 (m, 1 H), 4.15 - 3.95 (m, 2 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.33 - 3.04 (m, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.87, -2.99.

LC MS m/z 510.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-3

**C-3**

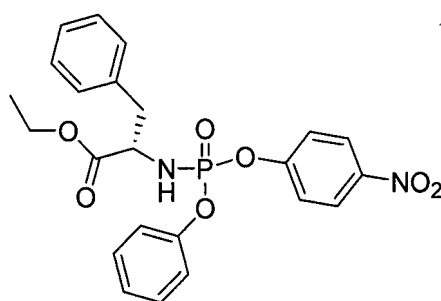
El **compuesto C-3** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-3a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 6.77 (m, 11 H), 6.57 (s, 1 H), 4.40 - 3.96 (m, 6 H), 3.20 (s, 4 H), 2.60 (s, 1H), 1.30 - 1.04 (m, 6 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 4.02, 3.75

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.13.

LC MS m/z 678.32 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-4a**

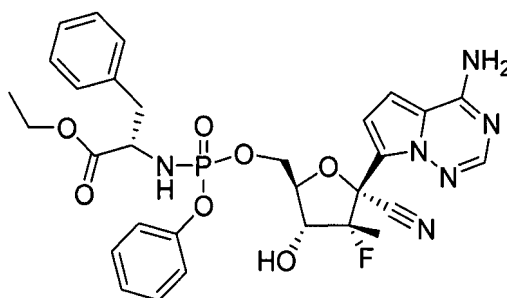
El **compuesto C-4a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, sustituyendo el éster de fenilalanina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.11 (m, 10 H), 7.04 (ddd, J = 11.4, 6.7, 2.9 Hz, 2 H), 4.32 (ddd, J = 15.3, 11.3, 6.1 Hz, 4 H), 4.15 – 3.99 (m, 7 H), 3.74 (td, J = 11.0, 5.0 Hz, 8 H), 3.01 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.17 (td, J = 7.1, 5.2 Hz, 2 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.97, -2.99.

LC MS m/z 471.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-4

**C-4**

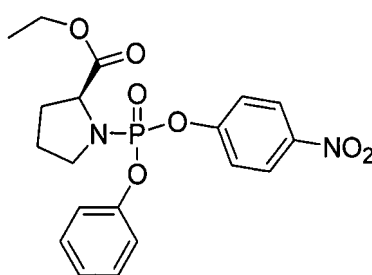
El **compuesto C-4** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-4a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.46 – 6.97 (m, 17H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 29.6, 19.2 Hz, 8H), 2.97 (s, 3H), 1.32 – 1.05 (m, 7H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 5.11.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.34 (s).

LC MS m/z 639.24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-5a**

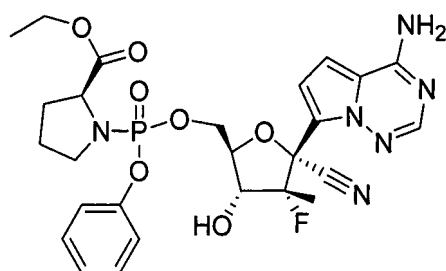
El **compuesto C-5a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando el éster de prolina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.45 – 7.08 (m, 7 H), 4.37 (td, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 2 H), 4.17 – 3.98 (m, 2 H), 3.61 – 3.34 (m, 2 H), 2.21 – 1.77 (m, 3 H), 1.19 (td, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -3.92, -3.96.

LC MS m/z 420.98 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-5

**C-5**

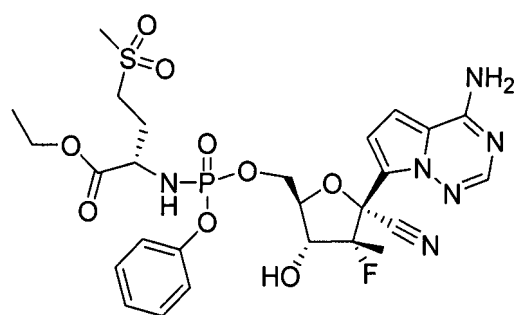
El **compuesto C-5** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-5a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.39 – 7.10 (m, 4 H), 6.92 (dd, $J = 16.0, 4.6$ Hz, 1 H), 6.69 (s, 1H), 6.03 (bs, 2 H), 4.46 – 4.36 (m, 1 H), 4.36 – 3.96 (m, 4 H), 3.37 (d, $J = 58.9$ Hz, 2 H), 2.26 – 1.66 (m, 4 H), 1.39 – 1.12 (m, 8 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 3.47, 2.75.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.36.

LC MS m/z 589.14 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**C-6**

El **compuesto C-6** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y el análogo de sulfona de **C-1a**.

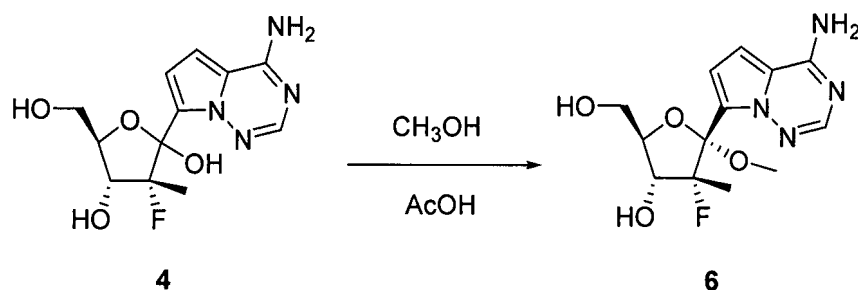
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.35 – 7.01 (m, 5 H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (bs, 2 H), 4.30 (s, 6 H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.10 – 2.84 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.54 (s, 6 H), 1.31 - 1.15 (m, 6 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 3.39, 3.33.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.40

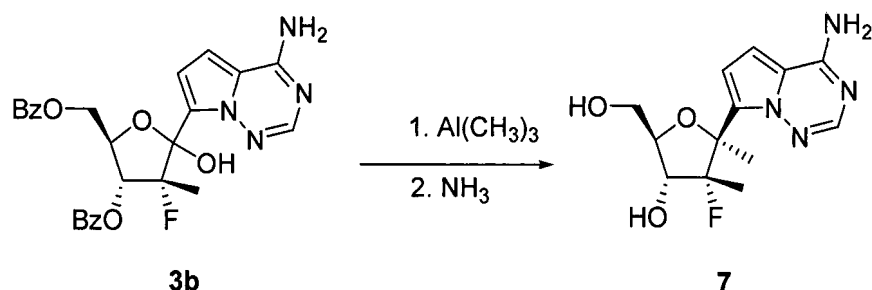
LC MS m/z 655.24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto 6



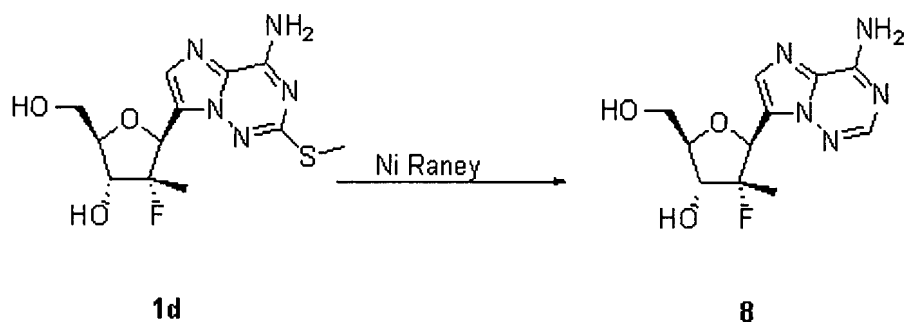
El **Compuesto 4** (alrededor de 0.04 mmol) y MeOH anhidro (alrededor de 5 mL) se tratan con ácido acético (alrededor de 5 mL) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material bruto se purifica mediante un sistema de HPLC (acetonitrilo- H_2O) para dar **6**.

Compuesto 7



A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 mL) se le agregan el compuesto **3b** (alrededor de 0.39 mmol) y diclorometano anhidro (alrededor de 10 mL). El matraz se coloca en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y la solución se agita durante alrededor de 10 minutos. Se agrega $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (alrededor de 0.10 mL) gota a gota y la reacción se agita durante alrededor de 10 minutos. Luego se agrega AlMe_3 (alrededor de 1.16 mmol, 2.0 M en tolueno). Luego de unos pocos minutos, se retira el baño de hielo seco/acetona seco y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta alrededor de 45 °C durante alrededor de 4 horas a alrededor de 4 días. Se agrega una solución de piridina (alrededor de 2 mL) en MeOH (alrededor de 10 mL) y el solvente se retira bajo presión reducida. El material bruto se purifica mediante cromatografía y se trata con hidróxido de amonio en metanol durante alrededor de 16 horas a alrededor de temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC para dar **7**.

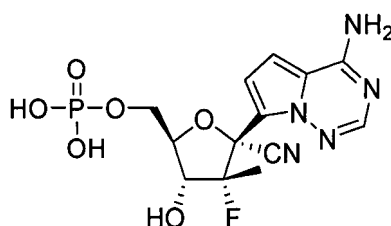
Compuesto 8



Se neutraliza Ni Raney (alrededor de 500 mg) lavando con H_2O y se agrega a una solución de **1d** (alrededor de 100 mg) en etanol (alrededor de 10 mL). Luego la mezcla se calienta a alrededor de 35 a alrededor de 80°C hasta que la reacción está completa. El catalizador se retira mediante filtración y la solución se

concentra al vacío. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC para dar **8**.

Compuesto 9

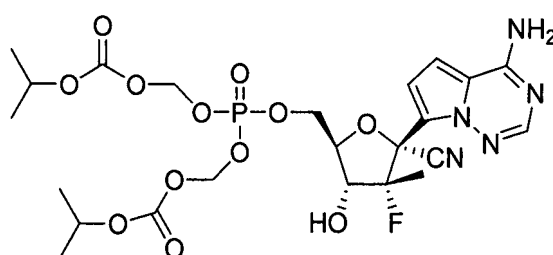


9

En un matraz que contenía el **Compuesto 3** (120 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) se agregó $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1.5 mL, 0.25 M) y se enfrió a 0 °C antes de agregar POCl_3 (125 μL , 1/37 mmol, 3.5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 horas antes de que la reacción se inactivara con agua. Se purificó directamente mediante HPLC para proporcionar el monofosfato **Compuesto 9**.

LC MS m/z 387.95 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto 10



10

En un matraz que contenía el **Compuesto 9** (30 mg, 0.078 mmol, 1 equiv.) se agregó NMP (0.8 mL, 0.1 M) seguido por la adición de TEA (43 μL , 0.31 mmol, 4 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0.078 mmol, 1 equiv.) antes de agregar carbonato de clorometilisopropilo (60 μL , 0.38 mmol, 5 equiv.). La mezcla de la reacción se calentó hasta 50°C y se dejó que se agitara durante la noche. Se purificó directamente mediante HPLC para dar como resultado el **Compuesto 10**.

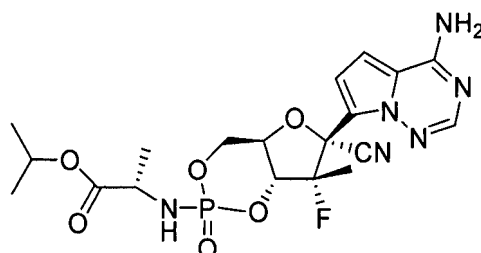
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1 H), 7.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 6.04 (bs, 2 H), 5.74 – 5.61 (m, 4 H), 4.91 (ddt, $J = 12.6, 9.4, 6.3$ Hz, 2 H), 4.64 – 4.28 (m, 4 H), 1.37 – 1.19 (m, 15 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -4.06.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -76.58, -151.95 sal de TFA.

LC MS m/z 620.03[M + H⁺].

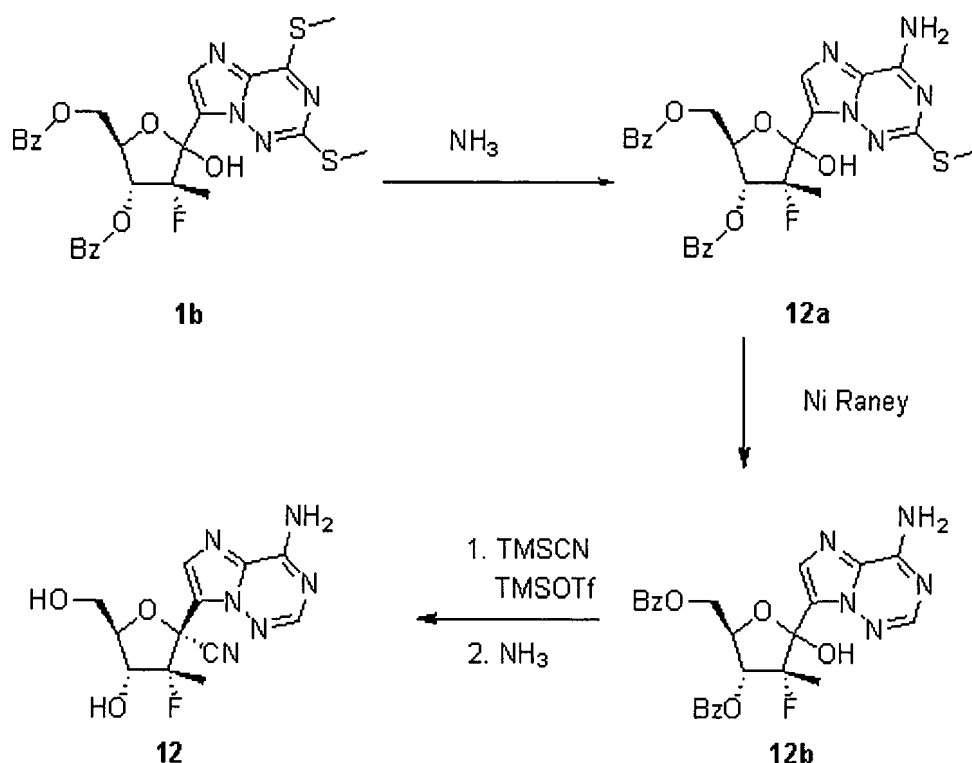
Compuesto 11



11

Se trata una solución del **Compuesto B-2** en DMSO con alrededor de 3 moles equivalentes de t-butoxido de potasio durante alrededor de 15 minutos a 24 horas. La reacción se inactiva con 1N de HCl y el **Compuesto 11** se aísla mediante HPLC de fase inversa.

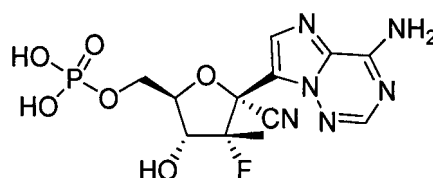
Compuesto 12



El **compuesto 1b** (alrededor de 1 mmol) se coloca en un reactor de bomba de acero. El reactor se carga con amoníaco líquido (alrededor de 30 mL) y la mezcla se agita a alrededor de 0 a 50 °C durante alrededor de 16 horas. El amoníaco se evapora y el residuo se purifica para dar **12a**. Se trata una solución de **12a** (alrededor de 100 mg) en etanol (alrededor de 10 ml) con Ni Raney (alrededor de 500 mg) que se neutralizó lavándolo con H₂O. Luego la mezcla se

calienta de alrededor de 35 a alrededor de 80°C hasta que la reacción está completa. El catalizador se retira mediante filtración y la solución se concentra al vacío. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC para dar **12b**. A una solución del compuesto **12b** (alrededor de 50 mg) y TMSCN (alrededor de 0.5 mmol) en acetonitrilo (alrededor de 2.0 mL) a alrededor de 0 °C se le agrega TMSOTf (alrededor de 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora, luego a 65°C durante alrededor de 3 días. La reacción se inactiva con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente y se diluye con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purifica mediante RP-HPLC, luego se disuelve en metanol (alrededor de 1 mL). Se agrega hidróxido de amonio (28% en agua, alrededor de 0.8 mL) y la mezcla se agita a alrededor de temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante RP HPLC para dar **12**.

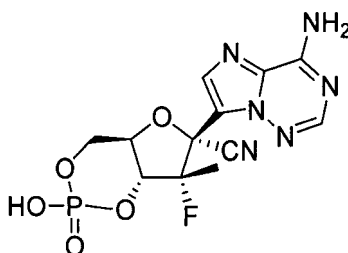
Compuesto 13



13

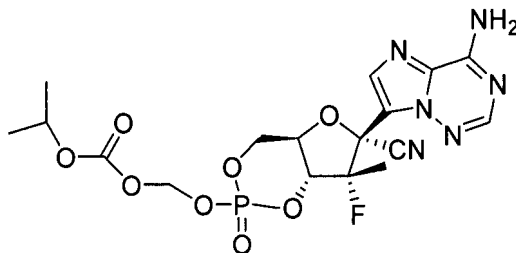
El **Compuesto 13** se prepara de la misma forma que el **Compuesto 9**, usando el **Compuesto 12** como un material de partida.

Compuesto 14

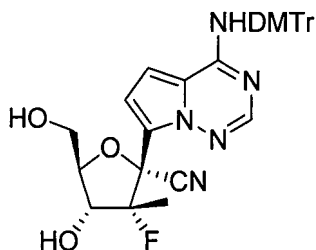


14

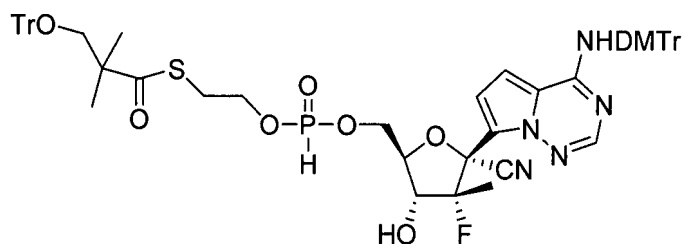
El **Compuesto 14** se prepara tratando el **Compuesto 13** con alrededor de uno a alrededor de cinco equivalente de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. El **Compuesto 14** se aísla mediante un HPLC de intercambio de iones y de fase inversa convencionales.

Compuesto 15**15**

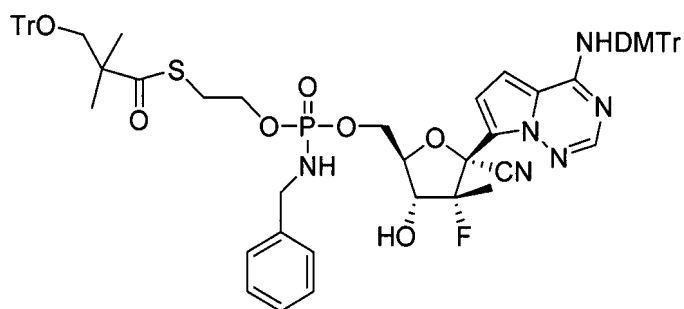
Se trata una solución de alrededor de 0.4 mmol del **Compuesto 14** en alrededor de 10 mL de DMf con alrededor de 0.8 mmol de DIPEA y alrededor de 0.8 mmol de carbonato de isopropilo de clorometilo (WO2007/027248). La reacción se calienta de alrededor de 25 a alrededor de 80 °C durante alrededor de 15 minutos a alrededor de 24 horas. El solvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC para dar el **Compuesto 15**.

Compuesto 16**16**

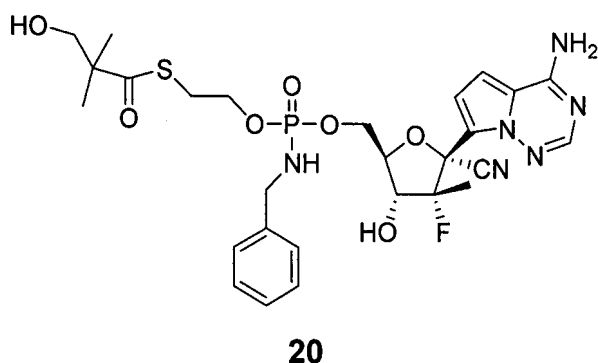
El **Compuesto 3** (alrededor de 0.22 mmmol) se disuelve en piridina anhidra (alrededor de 2 mL) y se agrega clorotrimetilsilano (alrededor de 0.17 mL). La mezcla se agita de alrededor de 0 a alrededor de 25 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 24 horas. Se agrega clorotrimetilsilano adicional (alrededor de 0.1 mL) y la reacción se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. Se agregan secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (alrededor de 0.66 mmol) y DMAP (alrededor de 0.11 a alrededor de 0.22 mmol). La mezcla se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. Se agrega una solución de TBAF (1.0 M, alrededor de 0.22 mL) en THF y la reacción se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La mezcla se divide entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía para dar como resultado el **Compuesto 16**.

Compuesto 17**17**

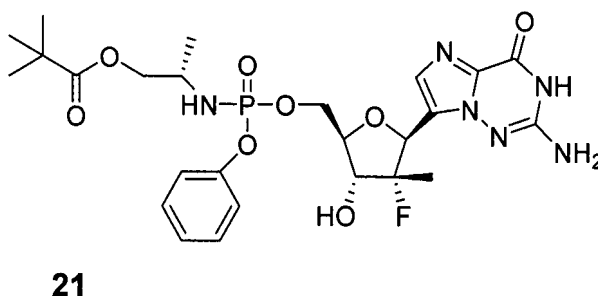
Una mezcla de alrededor de 1.25 mmol del **Compuesto 16** y alrededor de 1.9 mmol de fosfinato de etilo de trietilamonio 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio) (WO2008082601) se disuelve en piridina anhidra (alrededor de 19 mL). Se agrega cloruro de pivaloilo (alrededor de 2.5 mmol) gota a gota de alrededor de -30 a alrededor de 0°C y la solución se agita durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 24 horas. La reacción se diluye con cloruro de metileno y se neutraliza con cloruro de amonio acuoso (alrededor de 0.5M). La fase de cloruro de metileno se evapora y el residuo se seca y se purifica mediante cromatografía para dar el **Compuesto 17**.

Compuesto 18**18**

A una solución de alrededor de 0.49 mmol del **Compuesto 17** en tetracloruro de carbono anhidro (alrededor de 5 mL) se le agrega gota a gota bencilamina (alrededor de 2.45 mmol). La mezcla de reacción se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el **Compuesto 18**.

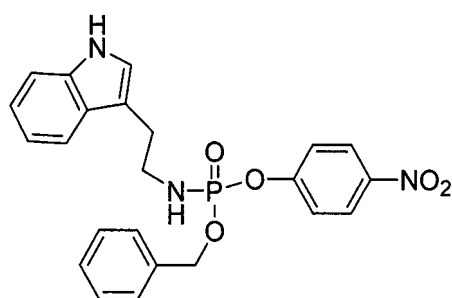
Compuesto 20

Se trata una solución de alrededor de 2 mmol del **Compuesto 18** en cloruro de metileno (alrededor de 10 mL) con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, alrededor de 10 mL). La mezcla de reacción se agita de alrededor de 25 a alrededor de 60 °C durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con etanol, los volátiles se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el **compuesto 20**.

Compuesto 21

Alrededor de 90 mM del **Compuesto 2** en THF se enfrían a alrededor de -78 °C y se agregan alrededor de 2.2 a alrededor de 5 equivalentes de cloruro de t-butilmagnesio (alrededor de 1 M en THF). La mezcla se calienta a alrededor de 0 °C a alrededor de 30 minutos y luego se enfría de nuevo hasta alrededor de -78 °C. Se agrega gota a gota una solución de pivalato de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (WO2008085508) (1 M en THF, alrededor de 2 equivalentes). Se retira el enfriado y la reacción se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se inactiva con agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el **Compuesto 21**.

Compuesto 22



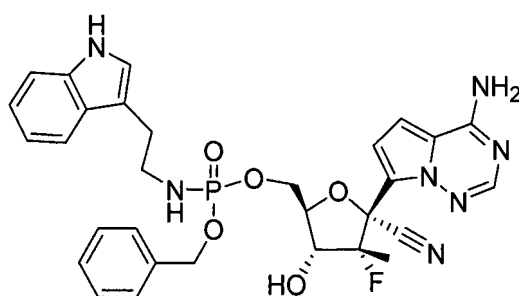
22a

El **Compuesto 22a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para la preparación de **C-1a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.42 – 7.25 (m, 4 H), 7.21 (dt, $J = 14.9, 5.5$ Hz, 2 H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 5.17 – 5.03 (m, 2 H), 4.99 (dd, $J = 16.5, 9.7$ Hz, 2 H), 3.44 (s, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 2 H), 3.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.80 (m, 2 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 4.27.

LC MS m/z 452.09 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



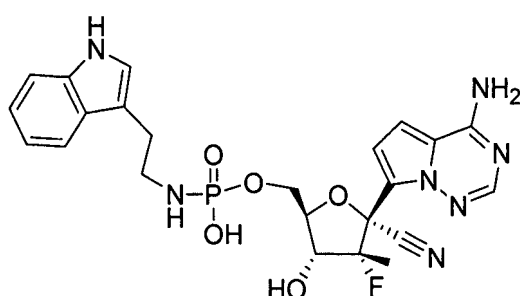
22b

El compuesto **22-b** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para la preparación de **C-1**, usando el **Compuesto 3** y **22a**.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.12 (m, 4 H), 7.06 – 6.81 (m, 3 H), 6.74 (dd, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 1 H), 4.95 – 4.79 (m, 1 H), 4.35 – 3.90 (m, 4 H), 3.23 (dt, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2 H), 2.82 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2 H), 1.15 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 10.76, 10.71.

LC MS m/z 620.05 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



Compuesto 22

En un matraz que contenía el **22b** (50 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) se agregó etanol (4 mL) seguido de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (56 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) y formiato de amonio (42 mg, 0.64 mmol, 8 equiv.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante alrededor de una hora. El sólido se retiró por filtración y el material se purificó mediante HPLC.

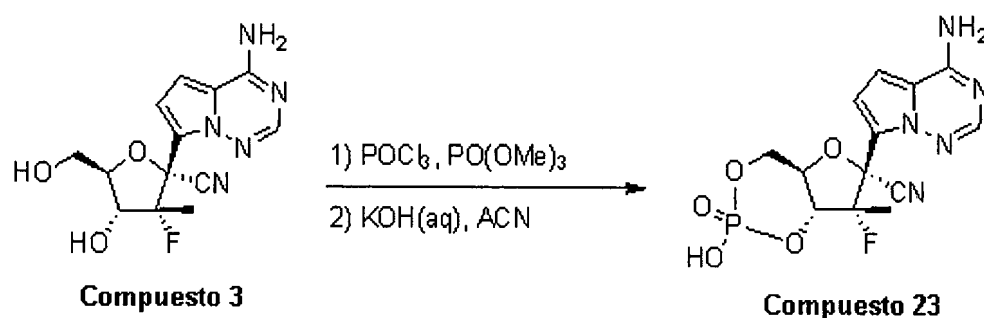
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.91 (s, 1 H), 7.95 - 7.89 (bs, 2 H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 – 6.66 (m, 3 H), 4.20 – 3.75 (m, 3 H), 2.99 (dd, J = 16.5, 9.6 Hz, 2 H), 2.89 – 2.70 (m, 2 H), 2.48 – 2.58 (m, 8 H), 1.10 (d, J = 22.3 Hz, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49.

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154.89.

LC MS m/z 530.21 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto 23



El compuesto **3** (250mg, 0.82mmol) se disolvió en $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (5 mL, 0.16M) y se enfrió a 0°C en argón. A esta solución agitada se le agregó POCl_3 (0.32 mL, 4.1 mmol) lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta llegar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se agregó gota a gota a una solución de acetonitrilo agitada rápidamente (400 mL) y 0.08M de KOH acuoso (300 mL). Cuando la adición estuvo completa, el progreso de la reacción se comprobó mediante LCMS.

Cuando la reacción se completó, los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se disolvió en agua y se purificó mediante HPLC para dar 140 mg del **Compuesto 23** (47% de rendimiento).

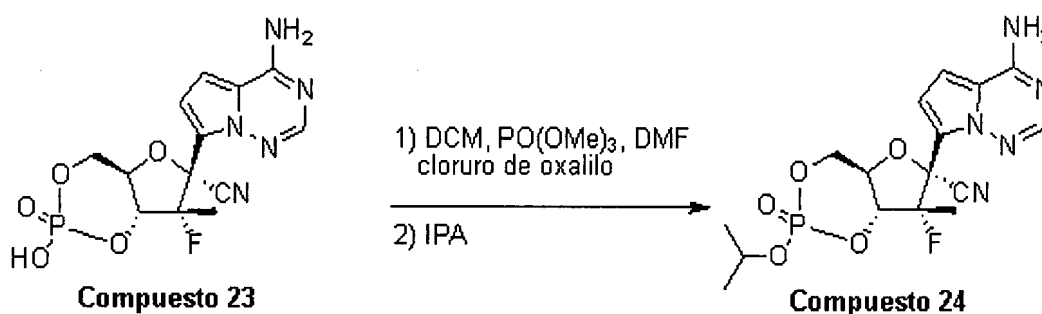
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CD_3OD) : δ 8.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 7.09 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 4.64 (dd, 1H; $J = 24\text{Hz}$, 7.2Hz), 4.50-4.36 (m, 3H), 1.32 (d, 3H; $J=22\text{Hz}$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz; CD_3OD) : δ -153.11.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162MHz; CD_3OD) : δ -2.20.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 370.2$.

Compuesto 24



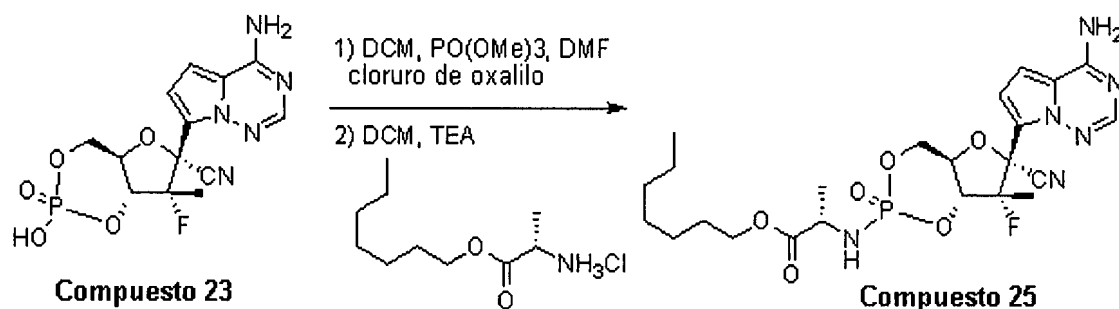
Se preparó una solución del **Compuesto 23** (7mg, 0.02 mmol) en DCM (2 mL) y $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1 mL) y se enfrió a 0°C . A esta solución se le agregó cloruro de oxalilo (10 μL) seguido de DMF (2 μL). La mezcla se dejó agitar durante 1 minuto antes de que se extrajera una alícuota y se inactivara en MeOH y luego comprobaba la activación mediante LCMS. Se agregaron cantidades sucesivas de cloruro de oxalilo (10 μL) y DMF (2 μL) hasta que se completó la activación. En este punto, se agregó un gran volumen de 2-propanol (5 mL) a la mezcla de reacción y se dejó que se agitara y se calentara hasta temperatura ambiente. Una vez que la reacción se completó, los solventes se retiraron bajo presión reducida y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativo para dar 5.5 mg del **Compuesto 24** (70% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6) : δ 8.26 (br, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (d, 1H; $J = 4.4\text{Hz}$), 6.88 (d, 1H; $J = 4.4\text{Hz}$), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 1.23 (d, 3H; $J=22.8\text{Hz}$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz; CD_3OD) : δ -151.72.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162MHz; CD_3OD) : δ -5.69.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 412.0$.

Compuesto 25

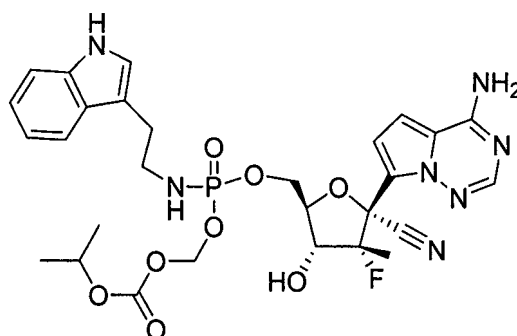
El **Compuesto 25** se preparó a partir del **Compuesto 23** de una manera similar a la utilizada para el **Compuesto 24**, sustituyendo el éster de heptilo de alanina por 2-propanol (5.3% de rendimiento).

¹H-NMR (400MHz; CD₃OD) : δ 7.91 (s, 1H), 6.98 (d, 1H; J = 4.8Hz), 6.92 (d, 1H; J = 4.8Hz), 5.29 (dd, 1H; J = 24.4Hz, 8.8Hz), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.15-4.11(m, 3H), 3.92(dd, 1H; J = 9.6Hz, 7.2Hz), 1.67-1.64 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 15H), 0.91-0.87(m, 6H).

¹⁹F-NMR (376MHz; CD₃OD) : δ -151.46.

³¹P-NMR (162MHz; CD₃OD) : δ 7.36.

MS [M + H⁺] = 539.4.

Compuesto 26**Compuesto 26**

El **Compuesto 26** se preparó a partir del compuesto **22** de una manera similar a la utilizada para la preparación del compuesto **10**.

Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos de inhibir infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto que se sospecha que necesita dicha inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de células o tejidos; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular 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 tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de agua/solvente orgánicas. Las muestras incluyen organismos vivos tales como humanos y materiales artificiales tales como cultivos de células.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención luego de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detectar tal actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinar tal actividad. Típicamente, se aplica uno de los métodos de análisis descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método tal como la observación de propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la invención puede medirse mediante el uso de protocolos de análisis estándar que se conocen. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto puede medirse utilizando los protocolos generales a continuación.

Ensayos celulares de inmunodetección de flavivirus

Se tripsinizan células BHK21 o A549, se cuentan y diluyen a 2×10^5 células/mL en medios Hams F-12 (células A549) o medios RPMI-1640 (células BHK21) complementados con 2% de suero fetal bovino (FBS) y 1% penicilina/estreptomicina. Se dispensan 2×10^4 células por pocillo en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos transparentes y se colocan a 37° C, 5% de CO₂ durante la noche. Al día siguiente, las células se infectan con virus a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.3 en la presencia de distintas concentraciones de compuestos de prueba durante 1 hora a 37 °C y 5% de CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con metanol frío durante 10 minutos. Luego de lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquean con PBS que contiene 1% de FBS y 0.05% de Tween-20 durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de anticuerpos primaria (4G2) se agrega luego a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene 1% de FBS y 0.05% de Tween-20 durante 3 horas. Luego las células se lavan tres veces con PBS seguido por una hora de incubación con IgG anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Luego de lavar tres veces con PBS, se agregan 50 microlitros de solución sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) en cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detiene mediante la adición de 0.5 M de ácido sulfúrico. Las placas se leen a 450 nm de absorbancia para la cuantificación de la carga viral. Luego de la medición, las células se lavan tres veces con PBS seguido de incubación con yoduro de propidio durante 5 minutos. La placa se lee en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para cuantificar el número de células. Las curvas de respuesta de dosis se trazan a partir de la absorbancia media en comparación con el logaritmo de concentración de los compuestos de prueba. El EC₅₀ se calcula mediante análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Ensayo celular del efecto citopático del Flavivirus

Para probar contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan células BHK21 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/mL en medios RPMI-1640 complementados con 2% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Para probar contra el virus del dengue, se tripsinizan

células Huh7 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/mL en medios DMEM complementados con 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Unos 50 microlitros de suspensión de células (2×10^4 células) se dispensan por pocillo en placas de 96 pocillos con fondo óptico PIT con base de polímeros (Nunc). Las células se cultivan durante la noche en medios de cultivo a 37 °C, 5% de CO₂ y luego se infectan con el virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa B956) o el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa de Nakayama) a MOI= 0.3 o con el virus del Dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a MOI=1 en la presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37 °C, 5% de CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se agregan 100 microlitros de reactivo de CellTiter-Glo™ a cada pocillo. El contenido se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura de la luminiscencia se registra usando un lector de placas. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Actividad antiviral en un modelo de ratón de la infección por Dengue

Los compuestos se analizan *in vivo* en un modelo de ratón de infección por el virus del Dengue (Schul *et ál.* J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Ratones AG129 de seis a diez semanas de vida (B&K Universal Ltd, Hill, UK) se colocan en jaulas ventiladas de manera individual. A los ratones se les inyecta intraperitonealmente 0.4 mL de suspensión de TSV01 del virus del dengue 2. Se toman muestras de sangre mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato de sodio en una concentración final de 0.4% y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medios RPMI-1640 y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis de ensayo de placa. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de citocina y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que aumenta tras varios días, alcanzando su punto máximo en el día 3 luego de la infección.

Para analizar la actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la invención en fluido vehículo, por ejemplo 10% de etanol, 30% de PEG 300 y 60%

de D5W (5% de dextrosa en agua; o 6 N de HCl (1.5 eq): 1 N de NaOH (pH ajustado a 3.5): 100 mM de amortiguador de citrato pH 3.5 (0.9% v/v:2.5% v/v: 96.6% v/v). Treinta y seis ratones AG129 de 6 a 10 semanas de vida se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se describe anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le administra mediante sonda oral de 200 mL/ratón con 0.2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez por la mañana y una vez por la tarde) durante tres días consecutivos comenzando el día 0 (la primera dosis inmediatamente antes de la infección por Dengue). A los grupos, 2, 3 y 4 se los medica de la misma manera con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede utilizar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxipurin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-3,4-diol, administrado mediante sonda oral de 200 microlitros/ratón, de la misma manera que los grupos previos. Otro grupo más se trata solo con fluido vehículo.

En el día 3 luego de la infección, se toman muestras de sangre de los ratones de aproximadamente 100 microlitros (anticoaguladas con citrato de sodio) mediante punción retro-orbital bajo anestesia de isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de plaga. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante el ensayo de plagas como se describe en Schul et ál. Las citocinas también se analizan como se describe en Schul. Los niveles de proteína NS1 se analizan mediante el uso de un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). La disminución en los niveles de citocina y/o proteína NS1 indica un efecto antiviral.

Típicamente, las disminuciones de la viremia en alrededor de 5 a 100 veces, más típicamente de 10 a 60 veces, aun más típicamente de 20 a 30 veces se obtienen con dosis de 5 a 50 mg/kg dos veces al día de los compuestos de la invención.

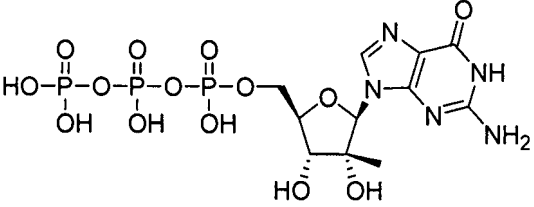
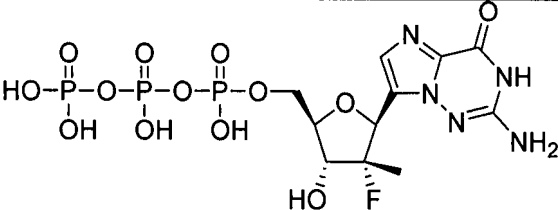
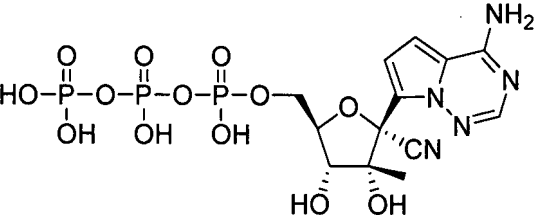
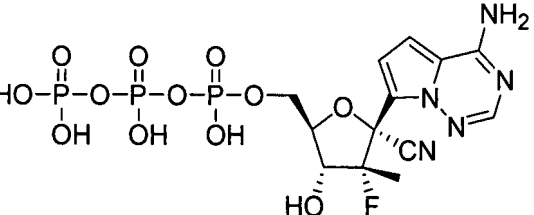
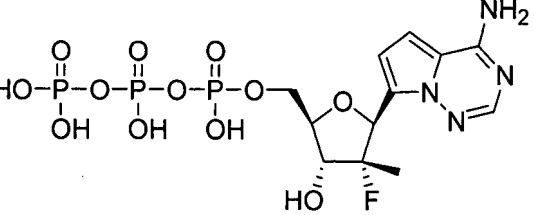
Determinación de IC₅₀ del VHC

Protocolo de ensayo: En este ensayo se utilizó enzima de polimerasa mutante ya sea de tipo salvaje o S282T (Migliaccio, et ál, *J. Biol. Chem.* **2003**, 49164-49170; Klumpp, et ál., *J. Biol. Chem.* **2006**, 3793-3799). El ensayo de

polimerasa NS5b (40 μ L) se ensambló mediante la adición de 28 μ L de mezcla de polimerasa (concentración final: 50 mM de Tris-HCl a pH 7.5, 10 mM de KCL, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 10 mM de EDTA, 4 ng/ μ L de modelo de ARN y 75 nM de polimerasa NS5b Δ 21 de VHC) para analizar las placas seguido de 4 μ L de dilución de compuesto. La polimerasa y compuesto se preincubaron a 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ L de mezcla de sustrato de nucleótidos (nucleótido competidor marcado con ^{33}P - α a K_M y 0.5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo se cubrieron y se incubaron a 35 °C durante 90 minutos. Luego las reacciones se filtraron a través de placas de filtración DEAE-81 de 96 pocillos mediante vacío. Las placas de filtración luego se lavaron al vacío con múltiples volúmenes de 0.125 M de $NaHPO_4$, agua y etanol para retirar la marca no incorporada. Luego las placas se contaron en TopCount para evaluar el nivel de síntesis de producto sobre controles de fondo. El valor IC_{50} se determinó usando el programa de ajuste Prism.

Preferentemente, los compuestos descritos en la presente inhibieron la polimerasa NS5b con un IC_{50} menor a 1000 μ M, más preferentemente menor a 100 μ M, y aun más preferentemente menor a 10 μ M. Por ejemplo, el compuesto **TP-1** tiene un IC_{50} de 0.15 μ M contra tanto el tipo salvaje de polimerasa de HCV como la enzima mutante S282T. La Tabla II a continuación muestra la actividad de TP-1 y TP-2 contra tanto la enzima mutante S282T como la de tipo salvaje comparada con las actividades obtenidas con el trifosfato de 2'-metil guanidina y el trifosfato de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo. Esto demuestra que remplazar el 2' OH de los nucleósidos del pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il con un 2' F confiere, de manera inesperada, actividad contra las cepas mutantes de virus resistentes S282T de VHC.

Tabla II

Trifosfato	WT IC50(uM)	S282T IC50(uM)	Nota:
 2'-C-MeGTP	0.1	20	de <i>J. Bio. Chem.</i> , 2003 , 278, 49164 (cambio de 200)
 TP-1	0.15	0.15	(cambio de 1)
 TP-2	0.525	111	WO/2009/132135 (cambio de 242)
 TP-2	0.24	1.60	(cambio de 7)
 TP-3	0.034		

Determinación del EC₅₀ del VHC

Se sembraron células replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de 8 x 10³ células por pocillo en 100 µL de medios de cultivo, excluyendo Geneticina. El Compuesto se diluyó en serie en 100 % de DMSO y luego se agregó a las células a una dilución de 1:200, logrando una concentración final de 0.5% de

DMSO y un volumen total de 200 µL. Las placas se incubaron a 37 °C durante 3 días, luego de lo cual el medio de cultivo se retiró y las células se lisaron en amortiguador de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se agregaron 100 µL sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad de la luciferasa en un luminómetro TpoCount. Preferentemente, los compuestos descritos en la presente tienen un EC50 menor a 1000 µM, más preferentemente menor a 100 µM y aun más preferentemente menor a 10 µM. Las actividades de los compuestos representativos de la Fórmula I se muestran en la tabla a continuación.

Nº de compuesto	EC ₅₀ , µM
A-1	2 3
B-1	1 .4-4.3
B-3	1 6-28
B-4	8 .4-19
B-5	1 .93-25.5
B-6	3 .75-11.1
B-7	6 3-73
B-8	3 5-60
C-1	6 7-70
C-2	3 .9-12
C-3	4 3-84
C-4	9 .8-31
C-5	2 4-28
C-6	1 1
10	6 .5-8
22	3 1-45
23	3 9.4-40.3
24	4 0.3-70.5

25	9
	.7-10

La citotoxicidad de un compuesto de la invención puede determinarse mediante el uso del siguiente protocolo general.

Ensayo en cultivo de células de citotoxicidad (determinación de CC50):

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos analizados mediante el uso de un sustrato metabólico.

Protocolo de ensayo para la determinación del CC50:

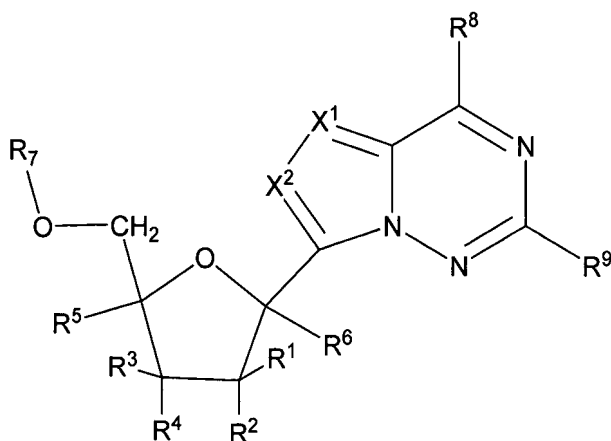
1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con 5% de suero fetal bovino y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en medios de 100 µl por pocillo) y agregar varias concentraciones de los compuestos analizados en triplicado (100 µl/pocillo). Incluir el control no tratado.
3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
4. Preparar solución XTT (6 ml por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7.4. Calentar la solución en un baño de agua a 55°C durante 5 minutos. Agregar 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.
5. Retirar 100 µl de medios de cada pocillo a la placa de ensayo y agregar 100 µl de la solución de sustrato de XTT por pocillo. Incubar a 37 °C durante de 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.
6. Agregar 20 µl de 2% de Triton X-100 por pocillo para detener la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm retirando el fondo a 650 nm.

8. Graficar el porcentaje de absorbancia relativa al control no tratado y estimar el valor CC50 como la concentración de fármaco que resulta en una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar la absorbancia como directamente proporcional al crecimiento celular.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente citados anteriormente en la presente se incorporan mediante referencia en la presente, como si hubieran sido incorporados de manera individual mediante referencia. Se ha descrito la invención con referencia a varias modalidades y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones permaneciendo dentro del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

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

R² es halógeno;

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

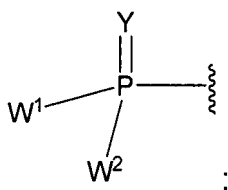
o dos cualquiera de R³, R⁴ o R⁵ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual están unidos forman un enlace doble;

R⁶ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido o arilalquilo(C₁-C₈);

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

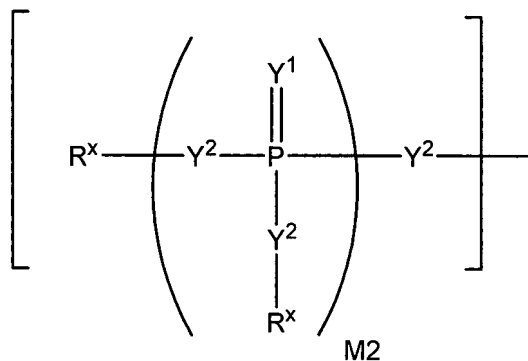
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbocicliclalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el restante W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

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

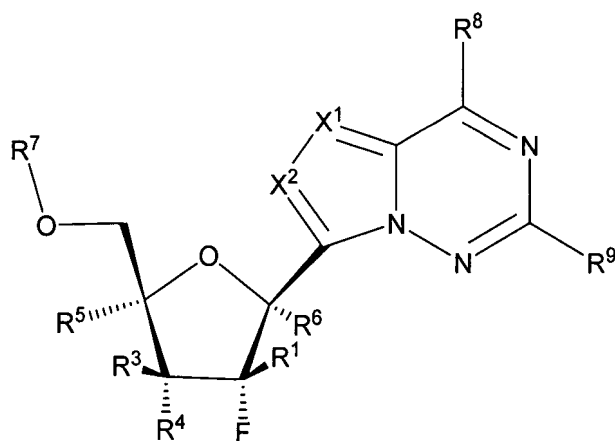
carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

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

donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo de cada dicho alquilo(C₁-C₈) puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representada por la Fórmula II



Fórmula II

donde cada Y e Y¹ es O; X¹ es CR¹⁰ o N y X² son CH; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde R⁸ es halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R⁹ es H, halógeno, SR¹¹ o NR¹¹R¹².

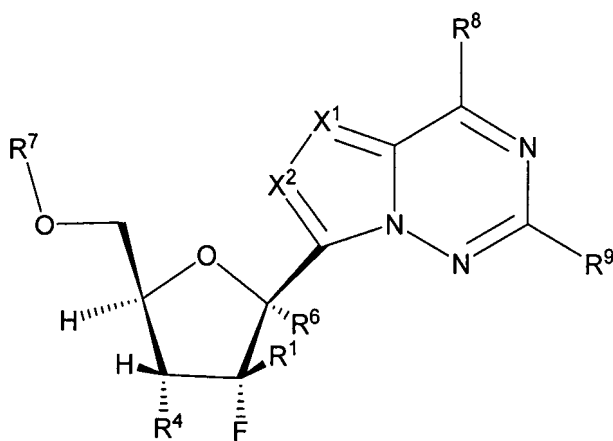
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R⁶ es H, OR^a, CN, metilo, etenilo o etinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁶ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁶ es CN.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R⁴ es OR^a.

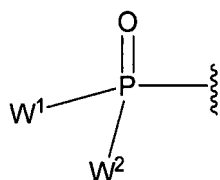
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, representado por la Fórmula III



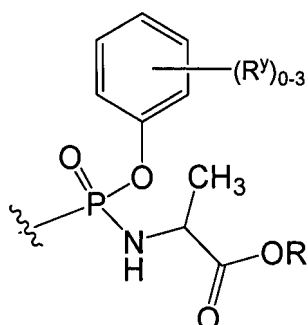
Fórmula III

donde R¹ es metilo o etinilo; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^7 es H o

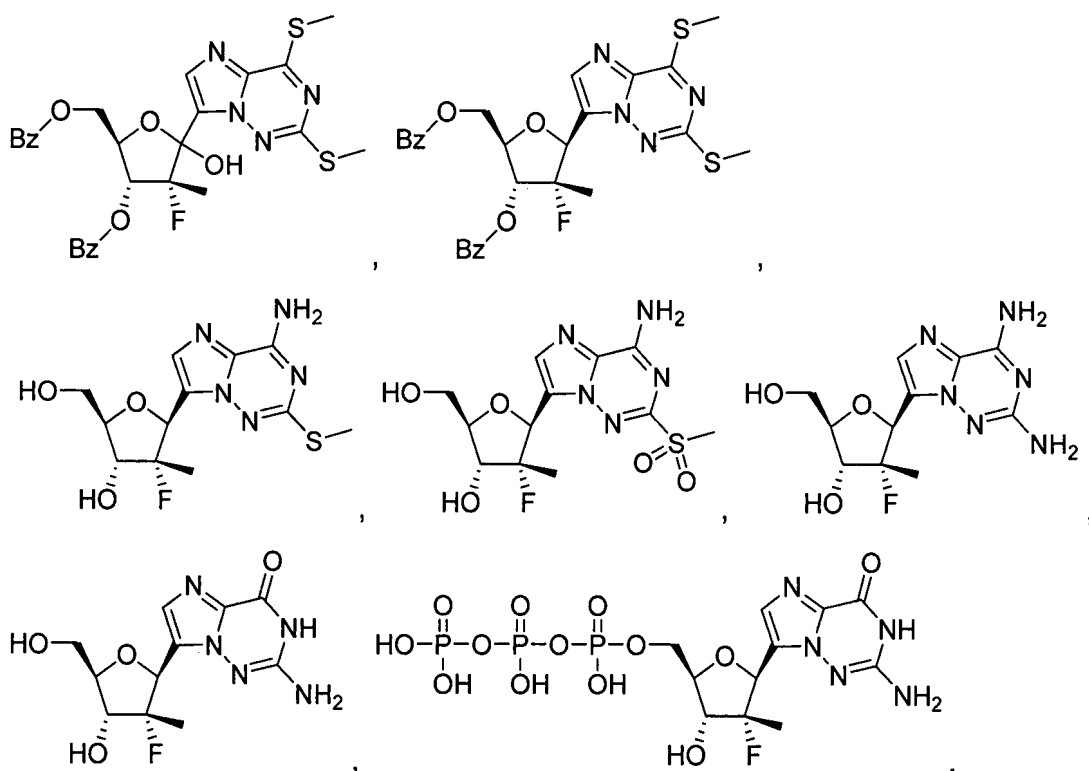


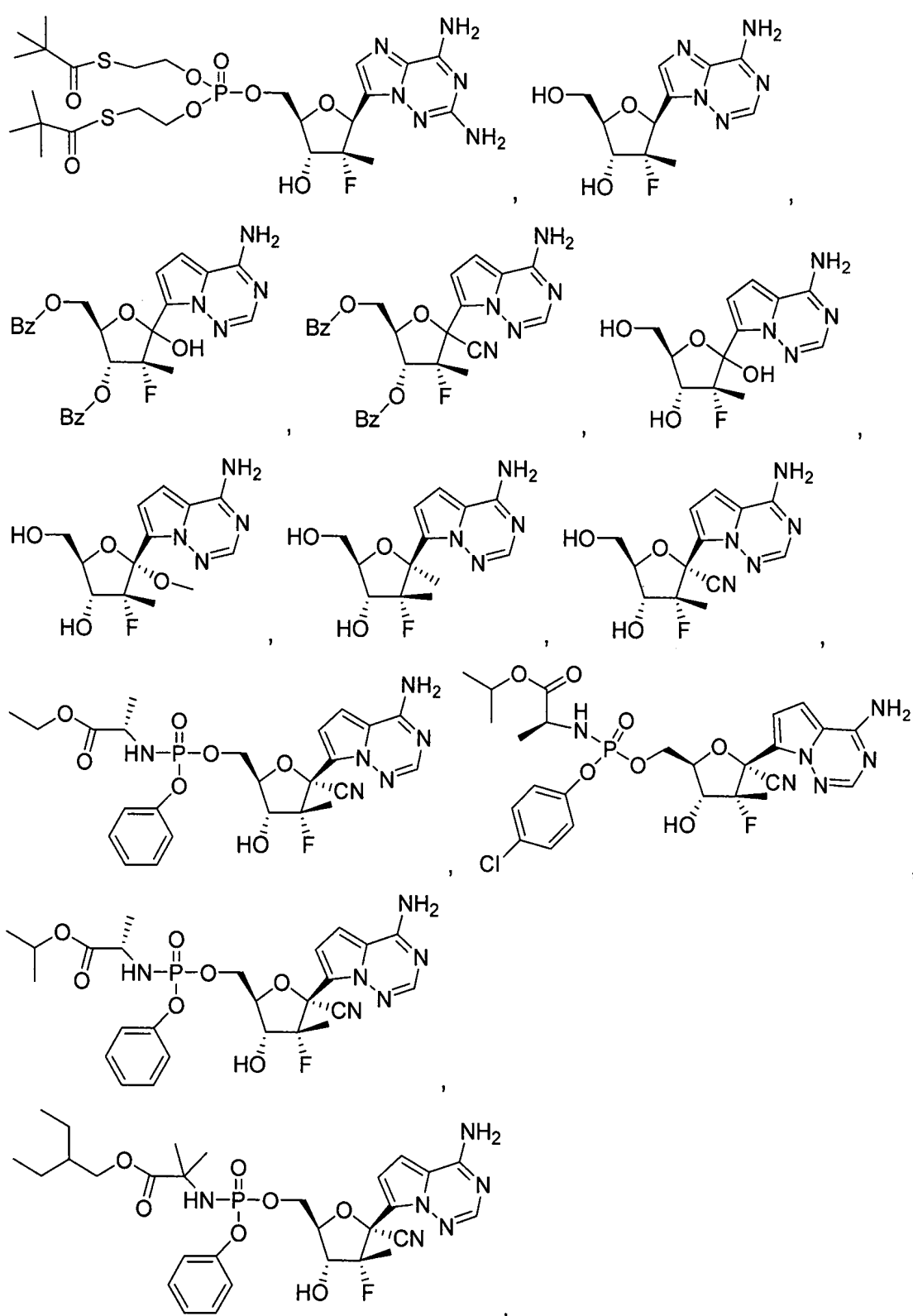
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^7 es

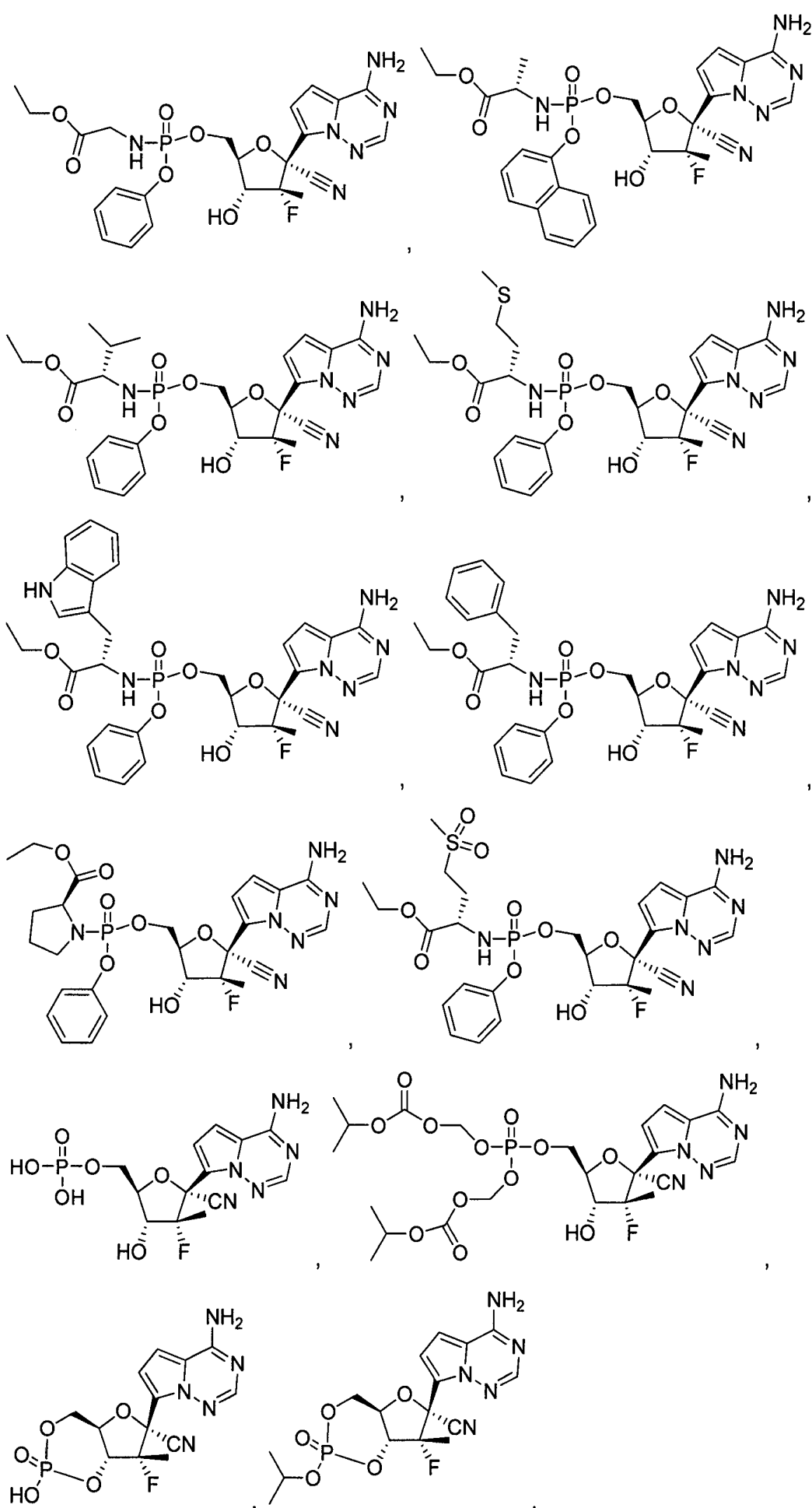


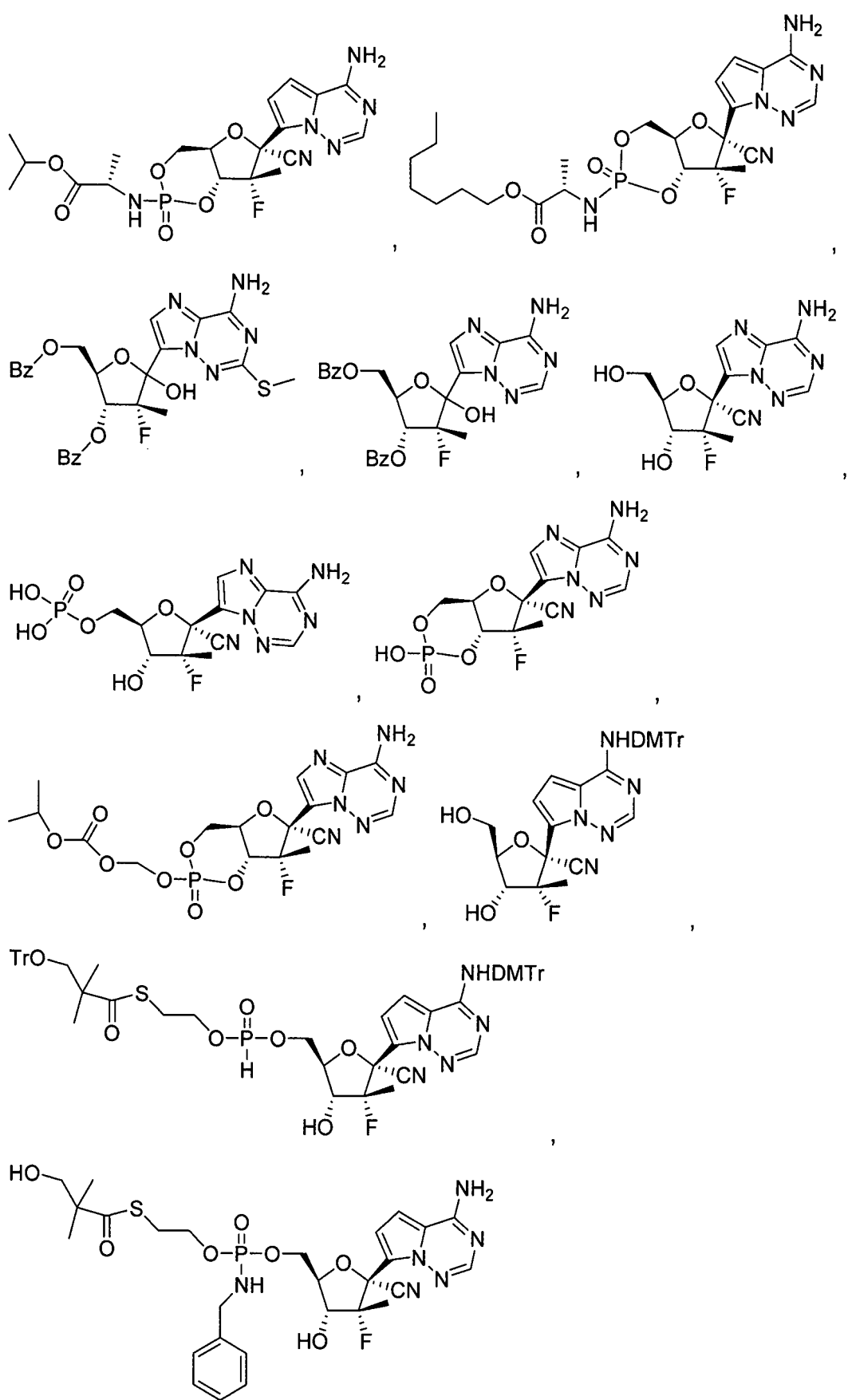
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^1 es CH₃.

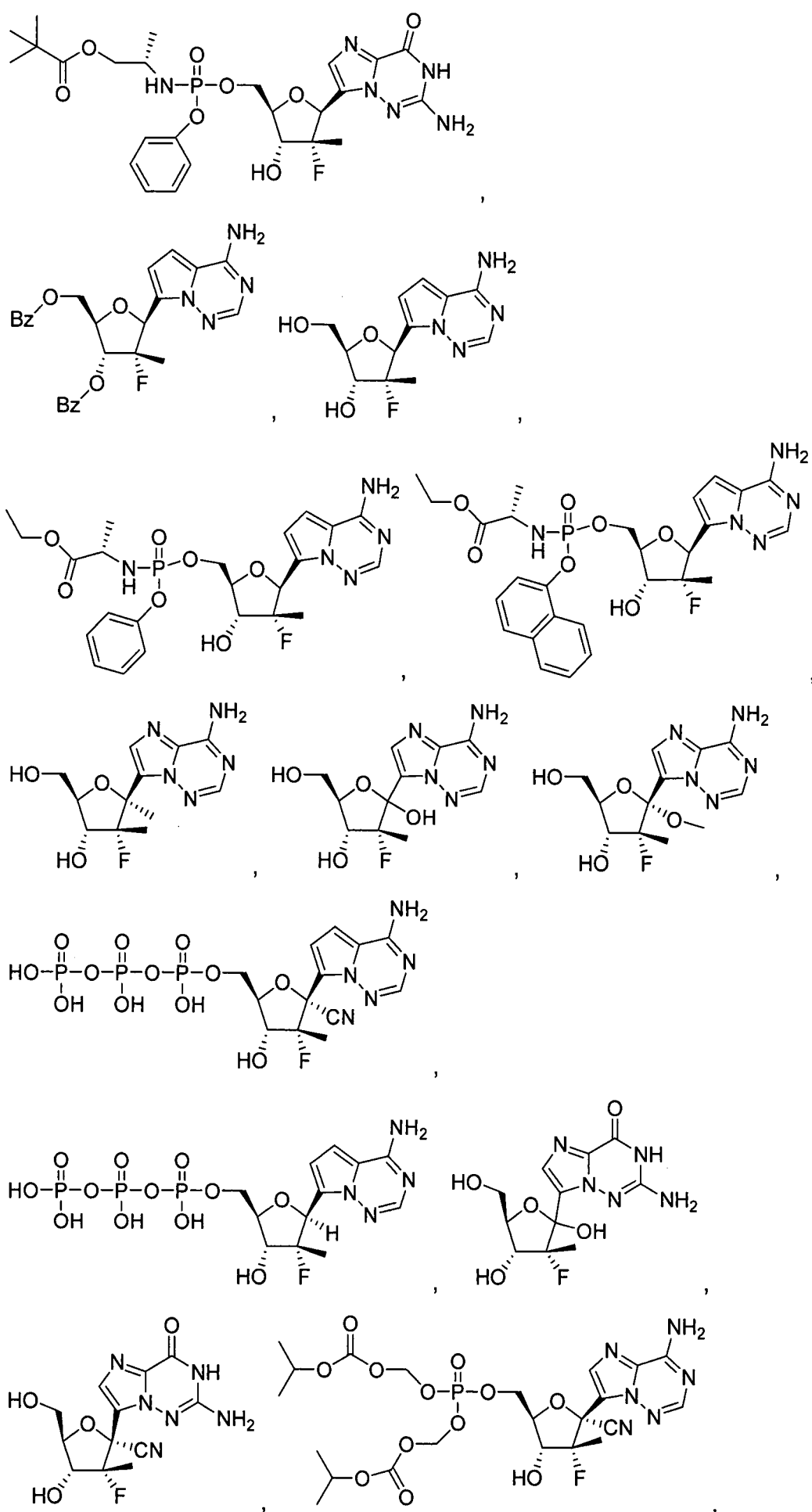
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

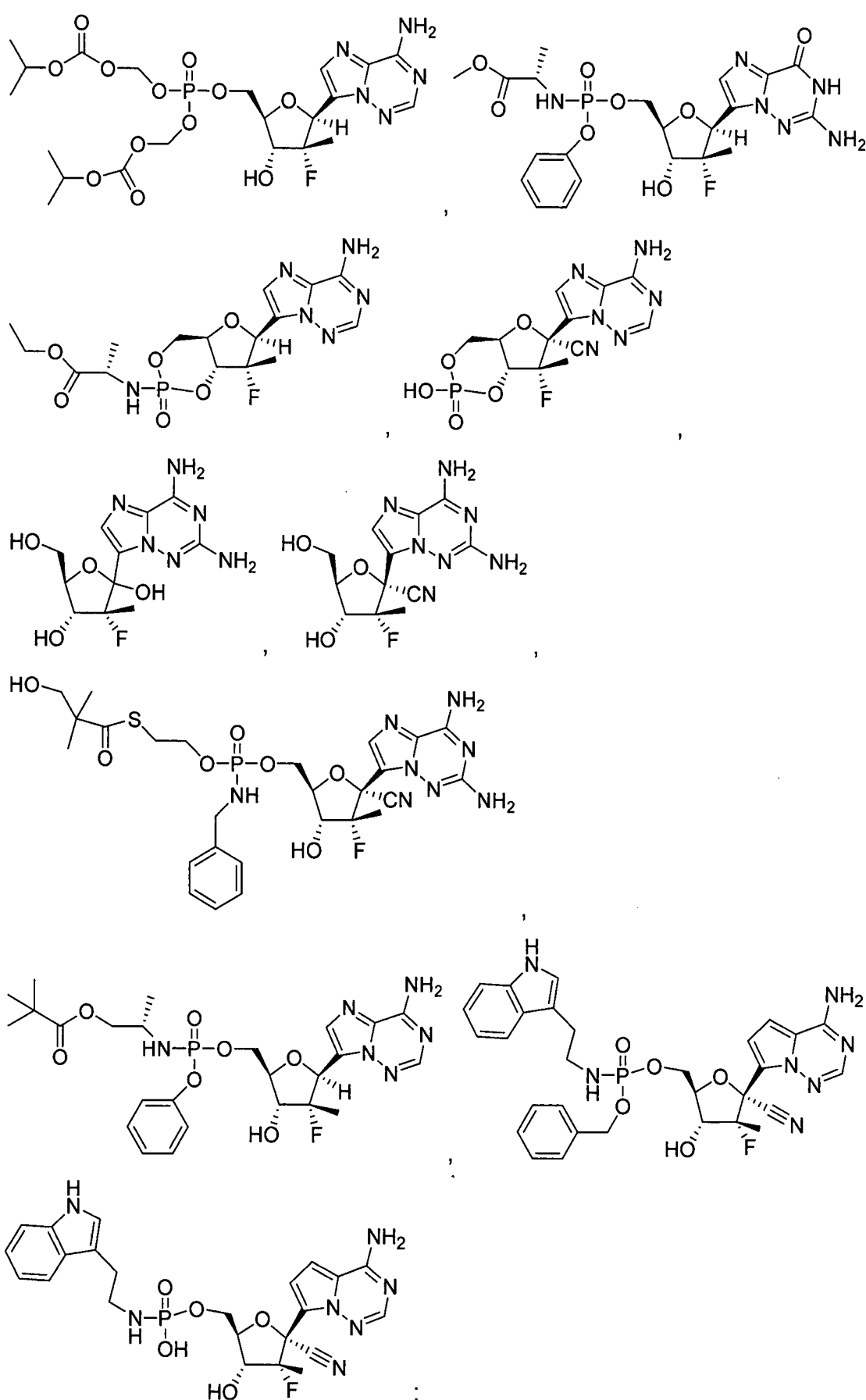






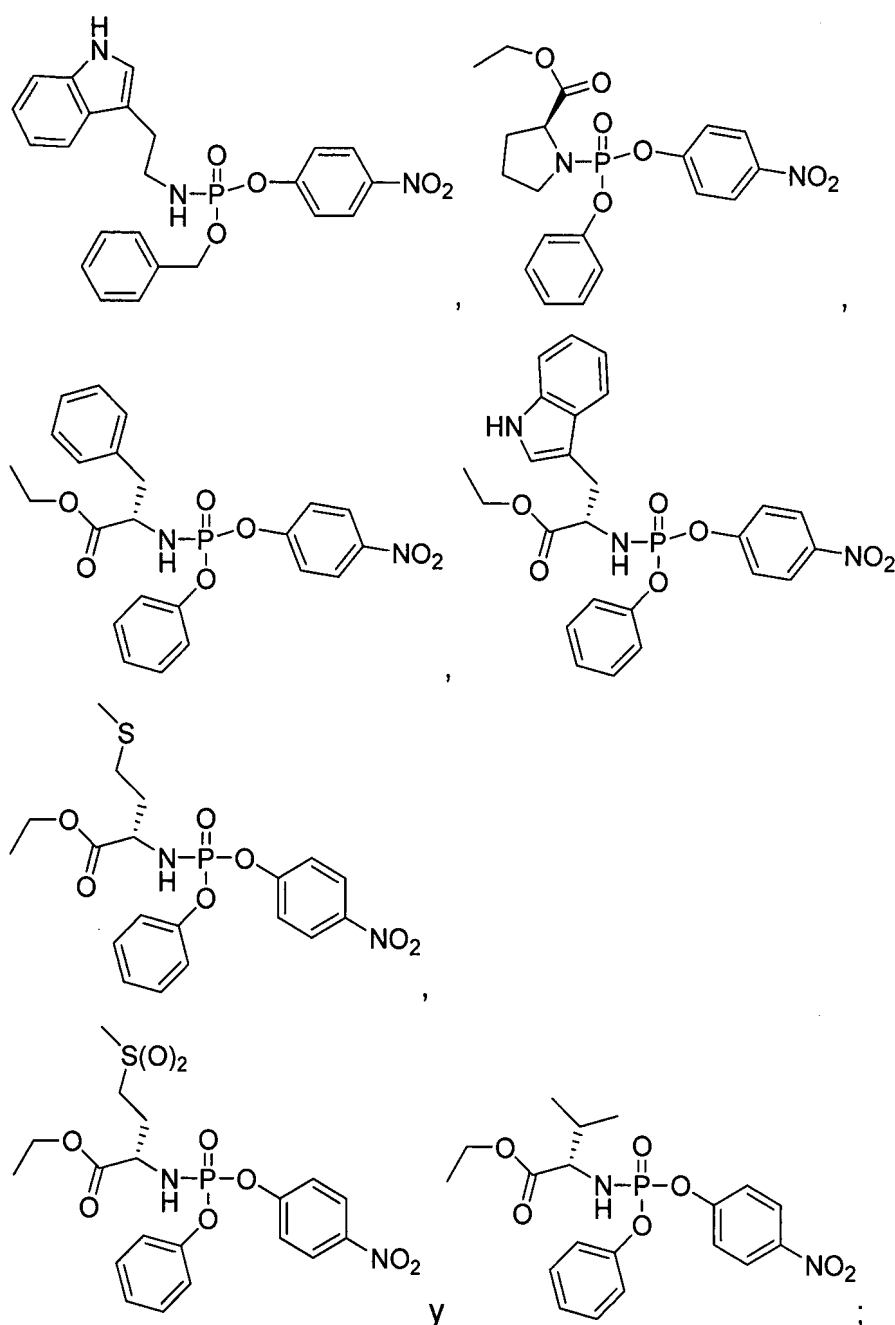






o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o sales o ésteres del mismo.

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

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de endotelina, otros agentes

antifibróticos, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

17. Un método para el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae*, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de la reivindicación 1.

18. El método de la reivindicación 17, donde la infección viral es una infección por el virus de la Hepatitis C.

19. El método de la reivindicación 17 o 18, donde la infección viral es causada por una mutación S282T del virus de la Hepatitis C.

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

21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae*.

22. El uso de la reivindicación 21, donde la infección por virus *Flaviviridae* es causada por el virus de la Hepatitis C.

23. El uso de la reivindicación 21 o 22, donde la infección por virus *Flaviviridae* es causada por una mutación S282T del virus de la Hepatitis C.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por virus *Flaviviridae*, una infección por el virus de la Hepatitis C o una infección por la mutación S282T del virus de la Hepatitis C.

Resumen

Se proporcionan nucleósidos, fosfatos de nucleósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo y profármacos de los mismos, donde la posición 2' del glúcido nucleosídico se sustituye con sustituyentes halógeno y carbono. Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones por virus *Flaviviridae*, particularmente infecciones por Hepatitis C causados tanto por cepas de tipo salvaje como mutantes del VHC.



Fecha: 2012-03-26 16:08:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☐

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐