

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004212- -00000-0000

Fecha: 2013-01-10 16:51:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

MÉTODOS Y COMPUESTOS PARA TRATAR INFECCIONES VIRALES

54. TITULO _____

POR PARAMYXOVIRIDAE

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO _____ FOSTER CITY, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

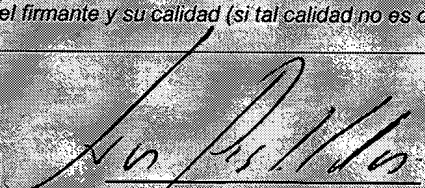
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-004212- -00000-0000 Fecha: 2013-01-10 16:51:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 171
---	---

icación

AS. 123.243

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/045102	Fecha	22.07.2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/012776	Fecha	26.01.2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
MÉTODOS Y COMPUESTOS PARA TRATAR INFECCIONES VIRALES POR PARAMYXOVIRIDAE				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. GILEAD SCIENCES, INC.				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN		333 Lakeside Drive, 94404	No. TELÉFONO	
CIUDAD		Foster City	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	NACIONALIDAD O	US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1. MACKMAN		Richard, L.	GB	
2. PARRISH		Jay, P.	US	
3. RAY		Adrian, S.	US	
4. THEODORE		Dorothy, Agnes	US	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US		CA	Millbrae	360 Ashton Avenue, 94030
2. US		CA	Redwood City	720 Bair Island Rd., #106, 94063
3. US		CA	Redwood City	19 Pilot Circle, 94065
4. US		CA	Castro Valley	19487 Vaughn Avenue, 94546
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492	
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/366,609	2010.07.22
2.				
3.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS																																																																																	
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.																																																																																		
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES																																																																																	
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.																																																																																		
13	REDUCCIÓN DE TASAS																																																																																	
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.																																																																																		
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐																																																																																		
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos																																																																																		
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO																																																																																	
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.																																																																																		
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-35482, 12-56009, 12-68194, 12-142174 Fecha: 09.01.2013																																																																																
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)																																																																																	
																																																																																		
17	ANEXOS																																																																																	
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Documentación Técnica</th><th colspan="2">Documentación Jurídica</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">Solicitud Internacional en castellano</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>1. ☒ Descripción</td><td>Nº de folios: 4-151</td><td>9. ☒ Poderes, si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones</td><td>Nº Reivindicaciones: 33</td><td>10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.</td><td></td></tr><tr><td>3. ☐ Dibujos y/o figuras</td><td>Nº folios:</td><td>11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td></td><td>12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td></td><td>13. Reducción de tasas</td><td></td></tr><tr><td>6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td></td><td>Micro, pequeñas o medianas empresas</td><td></td></tr><tr><td>7. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td></td><td>☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td><td></td></tr><tr><td>8. ☐ Anexo formato digital.</td><td></td><td>☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>Universidades públicas o privadas</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>Entidades sin ánimo de lucro</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>☐ Hoja de información complementaria.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>☐ Otros, especificar:</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td><td></td></tr></tbody></table>			Documentación Técnica		Documentación Jurídica		Solicitud Internacional en castellano				1. ☒ Descripción	Nº de folios: 4-151	9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		2. ☒ Reivindicaciones	Nº Reivindicaciones: 33	10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		3. ☐ Dibujos y/o figuras	Nº folios:	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.				Universidades públicas o privadas				☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación				Entidades sin ánimo de lucro				☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.				☐ Hoja de información complementaria.				☐ Otros, especificar:				14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.				15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.				16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.				17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	
Documentación Técnica		Documentación Jurídica																																																																																
Solicitud Internacional en castellano																																																																																		
1. ☒ Descripción	Nº de folios: 4-151	9. ☒ Poderes, si fuera el caso.																																																																																
2. ☒ Reivindicaciones	Nº Reivindicaciones: 33	10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.																																																																																
3. ☐ Dibujos y/o figuras	Nº folios:	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																																																																
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																																																																
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas																																																																																
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas																																																																																
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.																																																																																
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.																																																																																
		Universidades públicas o privadas																																																																																
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación																																																																																
		Entidades sin ánimo de lucro																																																																																
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.																																																																																
		☐ Hoja de información complementaria.																																																																																
		☐ Otros, especificar:																																																																																
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.																																																																																
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.																																																																																
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.																																																																																
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.																																																																																

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

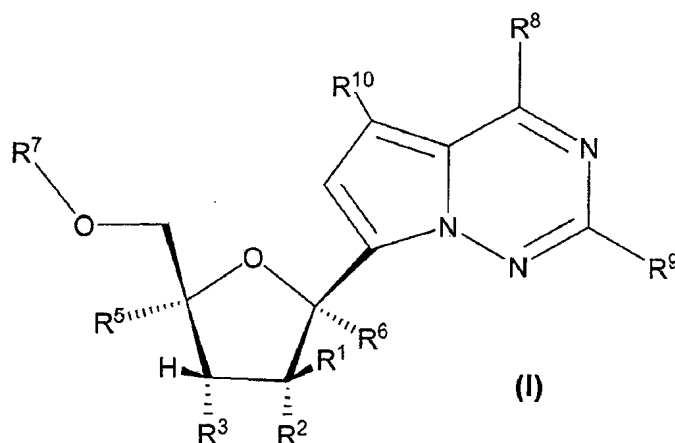


(43) International Publication Date
26 January 2012 (26.01.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/012776 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 309/10 (2006.01) *C07H 19/00* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/045102
- (22) International Filing Date:
22 July 2011 (22.07.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/366,609 22 July 2010 (22.07.2010) 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): **MACKMAN, Richard, L.** [GB/US]; 360 Ashton Avenue, Millbrae, CA 94030 (US). **PARRISH, Jay, P.** [US/US]; 720 Bair Island Rd. #106, Redwood City, CA 94063 (US). **RAY, Adrian, S.** [US/US]; 19 Pilot Circle, Redwood City, CA 94065 (US). **THEODORE, Dorothy, Agnes** [US/US]; 19487 Vaughn Avenue, Castro Valley, CA 94546 (US).
- (74) Agents: **VOELK, Eric, K.** et al.; 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, RS, 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: METHODS AND COMPOUNDS FOR TREATING PARAMYXOVIRIDAE VIRUS INFECTIONS



(57) Abstract: Provided are methods for treating *Paramyxoviridae* virus infections by administering ribosides, riboside phosphates and prodrugs thereof, of Formula (I): wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted. The compounds, compositions, and methods provided are particularly useful for the treatment of Human parainfluenza and Human respiratory syncytial virus infections.

MÉTODOS Y COMPUESTOS PARA TRATAR INFECCIONES VIRALES POR *PARAMYXOVIRIDAE*

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención generalmente se refiere a métodos y compuestos para tratar infecciones virales por *Paramyxoviridae*, particularmente métodos y nucleósidos para tratar infecciones por virus sincitial respiratorio e infecciones por virus parainfluenza humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los paramixovirus de la familia *Paramyxoviridae* son virus de ARN monocatenario negativo que son responsables de muchas enfermedades predominantes en humanos y animales. Estos virus comprenden al menos dos grandes subfamilias, *Paramyxovirinae* y *Pneumovirinae*. La subfamilia *Paramyxovirina* incluye los virus parainfluenza humanos (HPIV), virus del sarampión y virus de la parotiditis. Sin embargo, existen vacunas disponibles para prevenir las infecciones de sarampión y parotiditis, estas infecciones causaron 745,000 muertes en 2001 por lo que serían deseables tratamientos adicionales para población susceptibles. Los HPIV son la segunda causa más común de infecciones del tracto respiratorio inferior en los niños más pequeños y colectivamente causan el 75% de los casos de crup (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm>). Los HPIV pueden causar infecciones repetidas a lo largo de la vida incluyendo la enfermedad respiratoria alta e incluso enfermedad del tracto respiratorio inferior grave (por ejemplo, neumonía, bronquitis y bronquiolitis), siendo la última de especial preocupación entre los ancianos y entre pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos (Sable, *Infect. Dis. Clin. North Am.* **1995**, **9**, 987-1003). Actualmente no hay vacunas disponibles para prevenir las infecciones por HPIV. Por lo tanto, existe la necesidad de productos terapéuticos anti-*Paramyxovirina*.

La subfamilia *Pneumovirinae* incluye el virus sincitial respiratorio humano (VSR). Casi todos los niños habrán tenido una infección por VSR al cumplir dos años. El VSR es la mayor causa de las infecciones del tracto respiratorio inferior en la primera infancia y la niñez, en la cual del 0.5% a 2% de los infectados

necesitan hospitalización. Los ancianos y adultos con enfermedad cardíaca crónica, pulmonar o aquellos con inmunodepresión también corren alto riesgo de desarrollar enfermedad VSR grave. En la actualidad no existen vacunas disponibles para prevenir la infección por VSR. El anticuerpo monoclonal palivizumab está disponible para lactantes de alto riesgo, por ejemplo, lactantes prematuros o aquellos con enfermedad cardíaca o pulmonar, pero el costo es a menudo inaccesible para el uso general. También se ha utilizado ribavirina para tratar las infecciones por VSR pero tiene eficacia limitada. Por lo tanto, existe la necesidad de productos terapéuticos anti-*Pneumovirinae* y productos terapéuticos anti-*Paramyxoviridae* en general.

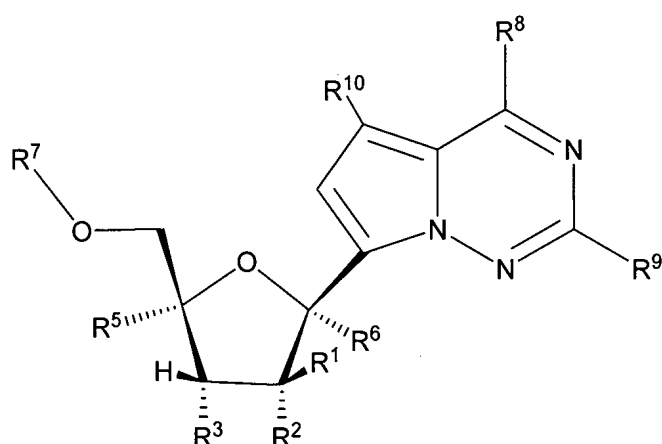
Ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina se han descrito en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina con actividad antiviral, anti-VHC y anti-RdRp han sido descritos por Babu (WO2008/089105 y WO2008/141079) y Francom(WO2010/002877).

Butler, et ál., WO2009132135, describe las ribosas 1' substituidas y los profármacos que comprenden nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina que tienen actividad anti-VHC y anti-RdRp. Sin embargo, no se han descrito métodos con estos compuestos para tratar infecciones por *Paramyxoviridae*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporcionan métodos y compuestos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la familia *Paramyxoviridae*.

Se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta,

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

cada R^2 , R^3 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido;

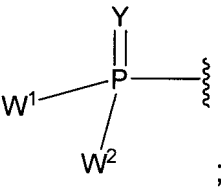
o dos cualquiera de R^2 , R^3 o R^5 en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos forman un enlace doble;

R^6 es 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;

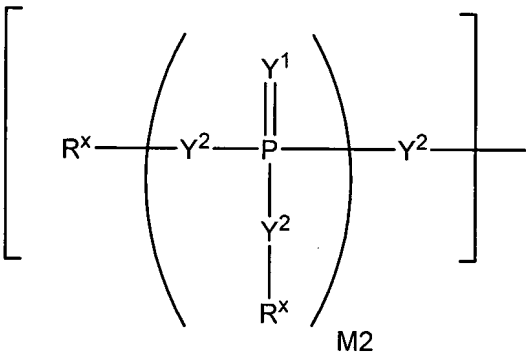
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), aril alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



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

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



Fórmula Ia

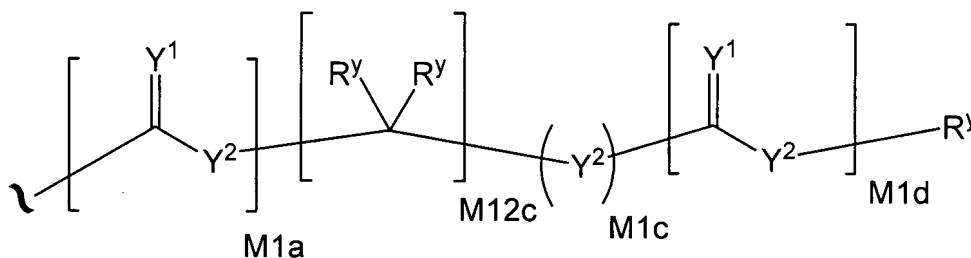
donde:

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

cada Y³ es independientemente O, S o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

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



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 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, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, 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 $-NR^a-$; y

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^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u 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, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta a un mamífero que lo necesite.

En otra modalidad, el método comprende tratar una infección por *Paramyxovirina* en un mamífero que lo necesite administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, el método comprende tratar una infección por virus de parainfluenza, sarampión o parotiditis en un mamífero que lo necesite administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, el método comprende tratar una infección por virus de parainfluenza en un mamífero que lo necesite administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, el método comprende tratar una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero que lo necesite administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, el método comprende tratar una infección por virus sincitial respiratorio en un mamífero que lo necesite administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra modalidad, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

En otra modalidad, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

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

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo contra virus *Paramyxoviridae* infecciosos.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la ARN polimerasa dependiente del ARN de *Paramyxoviridae*, que comprende poner en contacto una célula infectada con un virus *Paramyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este para tratar una infección viral causada por un virus *Paramyxoviridae*.

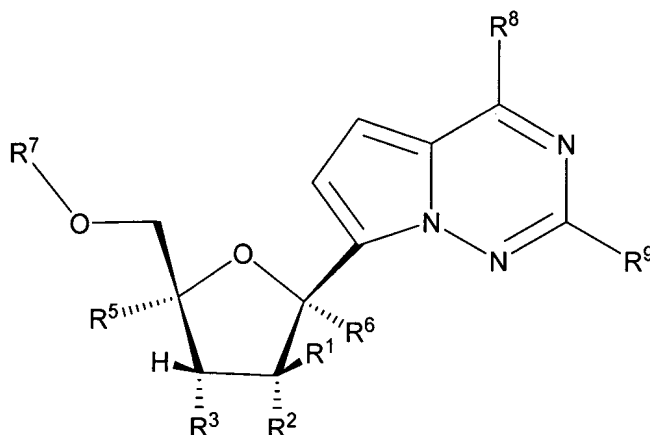
En otro aspecto, la invención también proporciona procesos e intermedios novedosos descritos en la presente los cuales son útiles para preparar compuestos de la Fórmula I de la invención.

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 otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de esta,

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

cada R^2 es OR^a o halógeno;

cada R^3 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) sustituido;

o dos cualquiera de R^2 , R^3 o R^5 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 a los cuales están unidos forman un enlace doble;

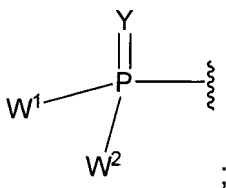
R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8)

sustituido, alquenilo(C₂–C₈), alquenilo(C₂–C₈) sustituido, alquinilo(C₂–C₈) o alquinilo(C₂–C₈) sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

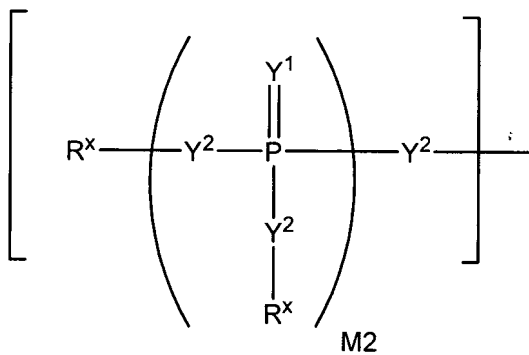
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁–C₈), alquenilo(C₂–C₈), alquinilo(C₂–C₈), arilalquilo(C₁–C₈), carbociclilalquilo(C₄–C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



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

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



Fórmula Ia

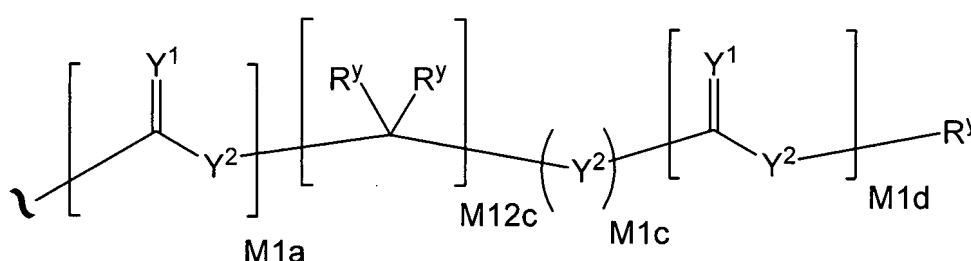
donde:

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 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} ;

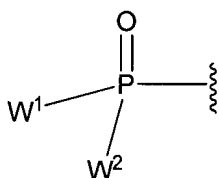
cada R^9 es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

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 $-NR^a-$; y

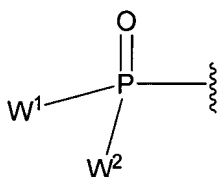
donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son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

En una modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* administrando un compuesto de Fórmula II, R^1 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta modalidad R^6 de Fórmula II es N_3 , CN , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula II es CN , metilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de

esta modalidad, R^6 de Fórmula II es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula II es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^5 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula II es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula II es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula II es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula II es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula II es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula II es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 de Fórmula II es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 de Fórmula II es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 de Fórmula II es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 de Fórmula II es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula II es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula II es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula II es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula II es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula II es

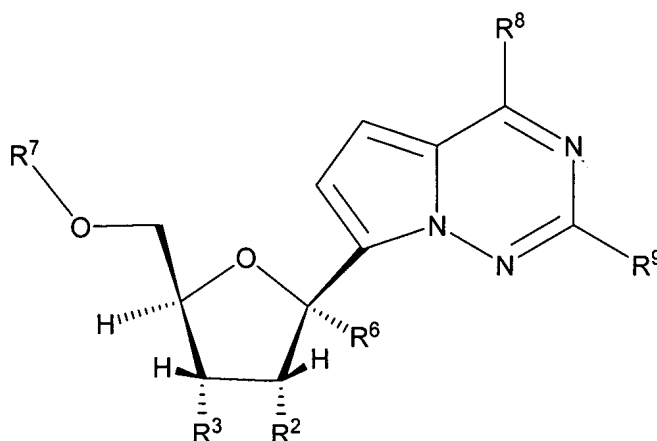


En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula II, la infección *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Paramyxovirina*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza, sarampión o parotiditis. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus *Respirovirus*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza humano tipo 1 o 3.

En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula II, la infección *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Pneumovirinae*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Pneumovirinae* es un virus sincitial respiratorio.

En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Pneumovirinae* es un virus sincitial respiratorio humano.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I representado por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta;

donde:

cada R^2 es OR^a o F;

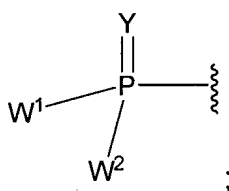
cada R^3 es OR^a ;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 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) o alquino(C_2-C_8) sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

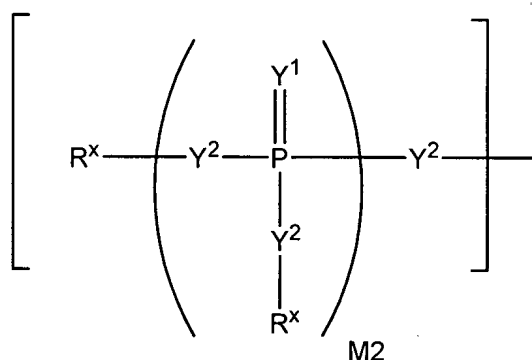
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbocicliclalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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 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

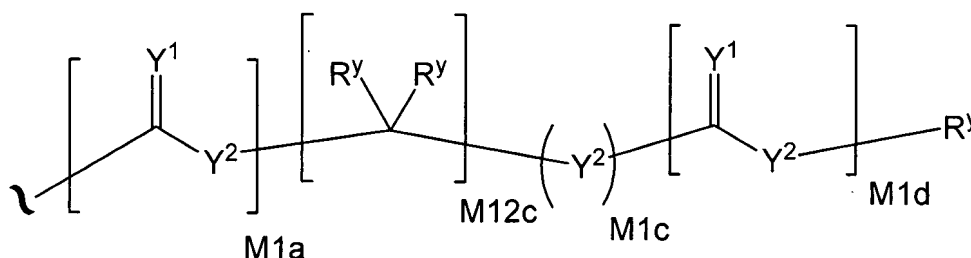
donde:

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(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ 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 R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO₂, 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(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈),

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;

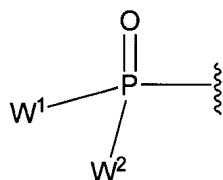
cada R⁹ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹; y

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-; y

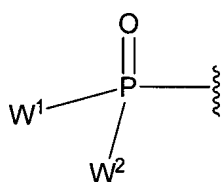
donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈) de cada R⁶, R¹¹ o R¹² es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ u OR^a; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo de cada dicho alquilo(C₁-C₈)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

En una modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R⁶ de Fórmula III es N₃, CN, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈) sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ de Fórmula III es CN, metilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ de Fórmula III es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ de Fórmula III es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R² de Fórmula III es OR^a. En otro aspecto de esta modalidad, R² de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R² de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta modalidad, R³ de Fórmula III es OH, -OC(=O)R¹¹ u -OC(=O)OR¹¹. En otro aspecto de esta modalidad, R³ de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ de Fórmula III es NR¹¹R¹². En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ de Fórmula III es NH₂. En otro aspecto de esta modalidad, R⁸ de

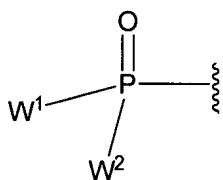
Fórmula III es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



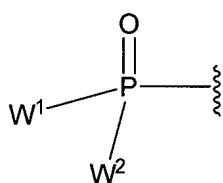
. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es



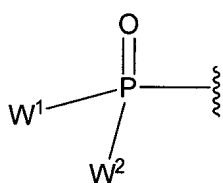
En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R^6 de Fórmula III es N_3 , CN, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido y R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula III es CN, metilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula III es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula III es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 de Fórmula III es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



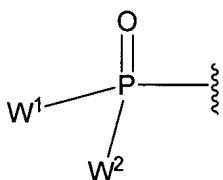
. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es



En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, R^6 de Fórmula III es CN, metilo, etenilo o etinilo, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula III es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 de Fórmula III es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 de Fórmula III es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula III es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 de Fórmula III es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 de Fórmula III es

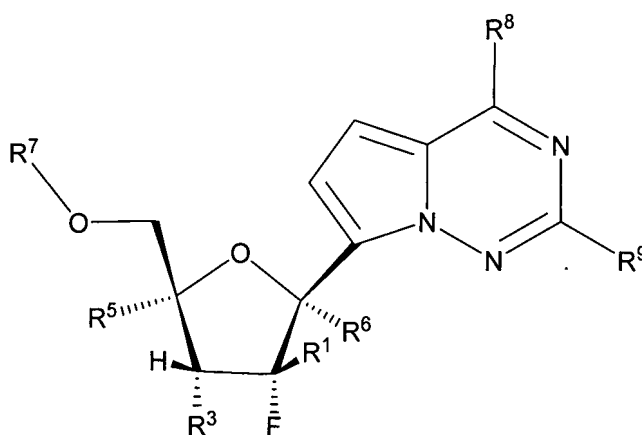


En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, la infección *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Paramyxovirina*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza, sarampión o parotiditis. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus *Respirovirus*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Paramyxovirina* es un virus de parainfluenza humano tipo 1 o 3.

En otra modalidad del método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, la

infección *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Pneumovirinae*. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Pneumovirinae* es un virus sincitial respiratorio. En otro aspecto de esta modalidad, el virus *Pneumovirinae* es un virus sincitial respiratorio humano.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula IV:



Fórmula IV

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta;

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

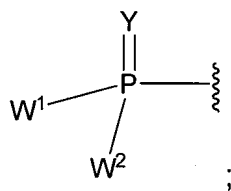
cada R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 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) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

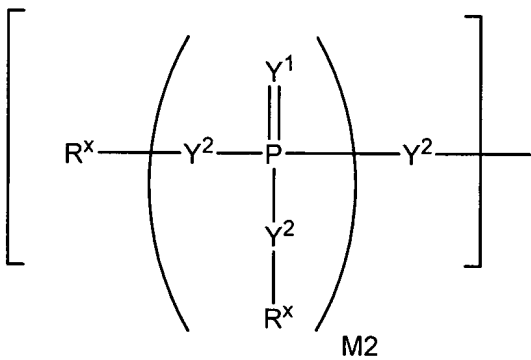
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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 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

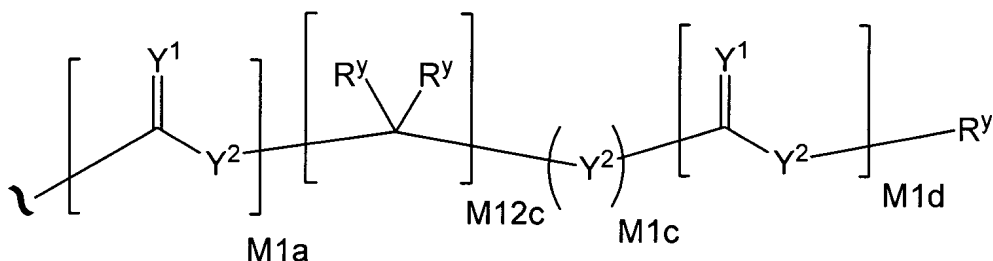
donde:

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, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo(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 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 , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$,

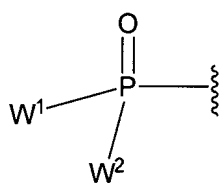
$-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^9 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} ;

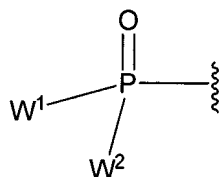
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados 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 $-NR^a$; y

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^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxil, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u 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 $-NR^a$.

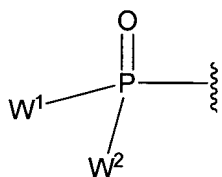
En una modalidad del compuesto de Fórmula IV, R^6 es N_3 , CN, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN, metilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH. En otro aspecto de esta modalidad R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



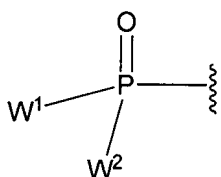
. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es



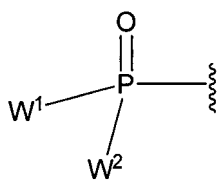
En otra modalidad de un compuesto de Fórmula IV, R^6 es N_3 , CN, halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido y R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN, metilo, etenilo o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



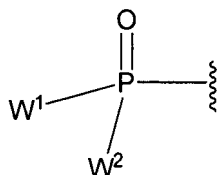
. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es



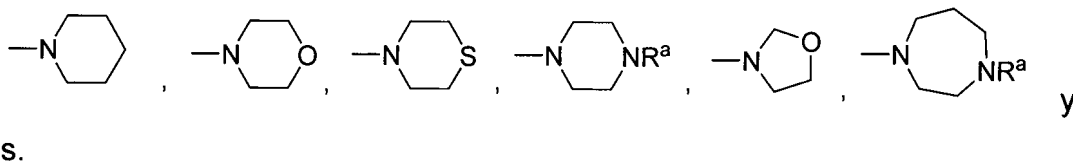
En otra modalidad del compuesto de Fórmula IV, R^6 es CN, metilo, etenilo o etinilo, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ o



. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es



En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV, donde 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). 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:

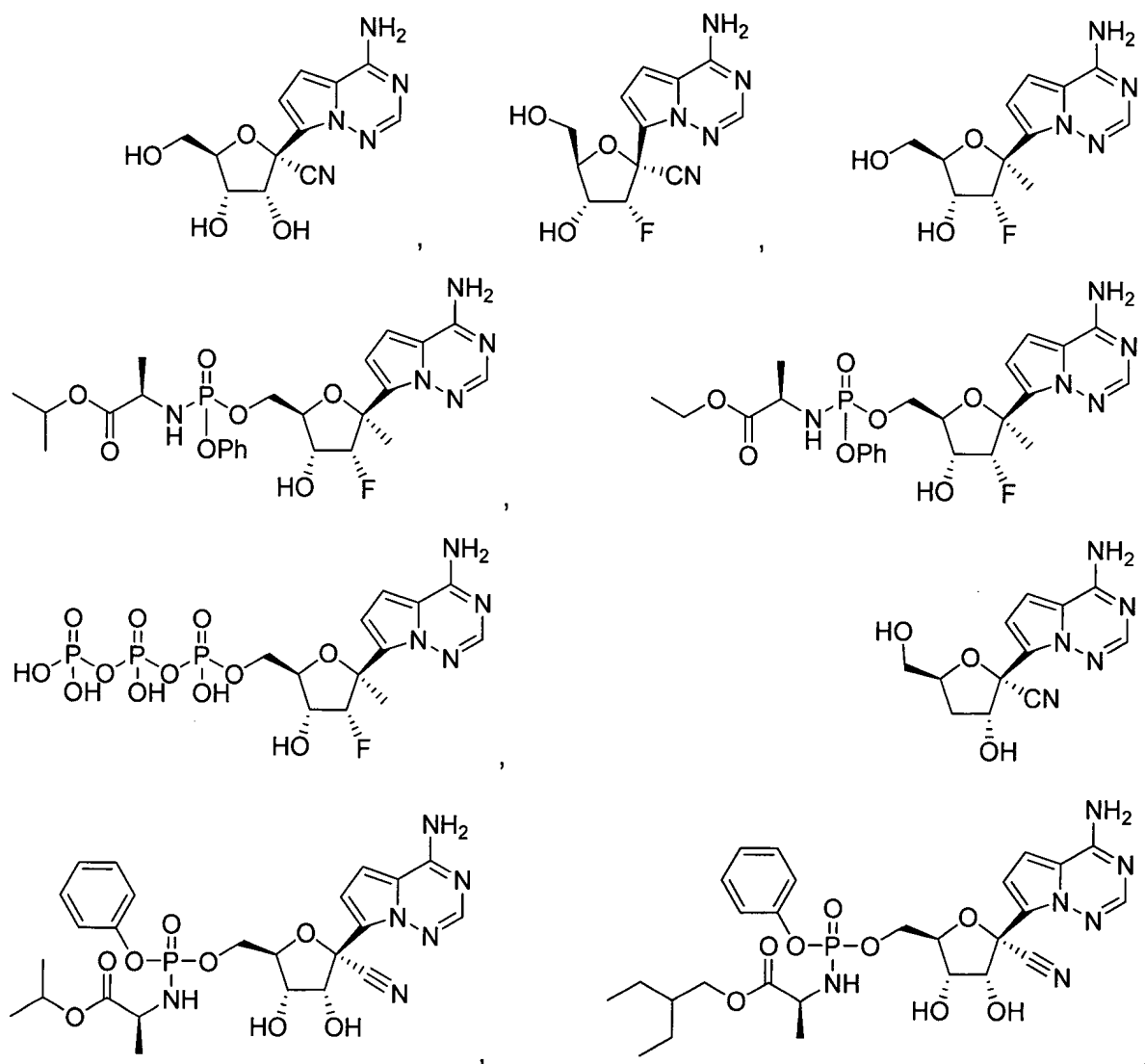


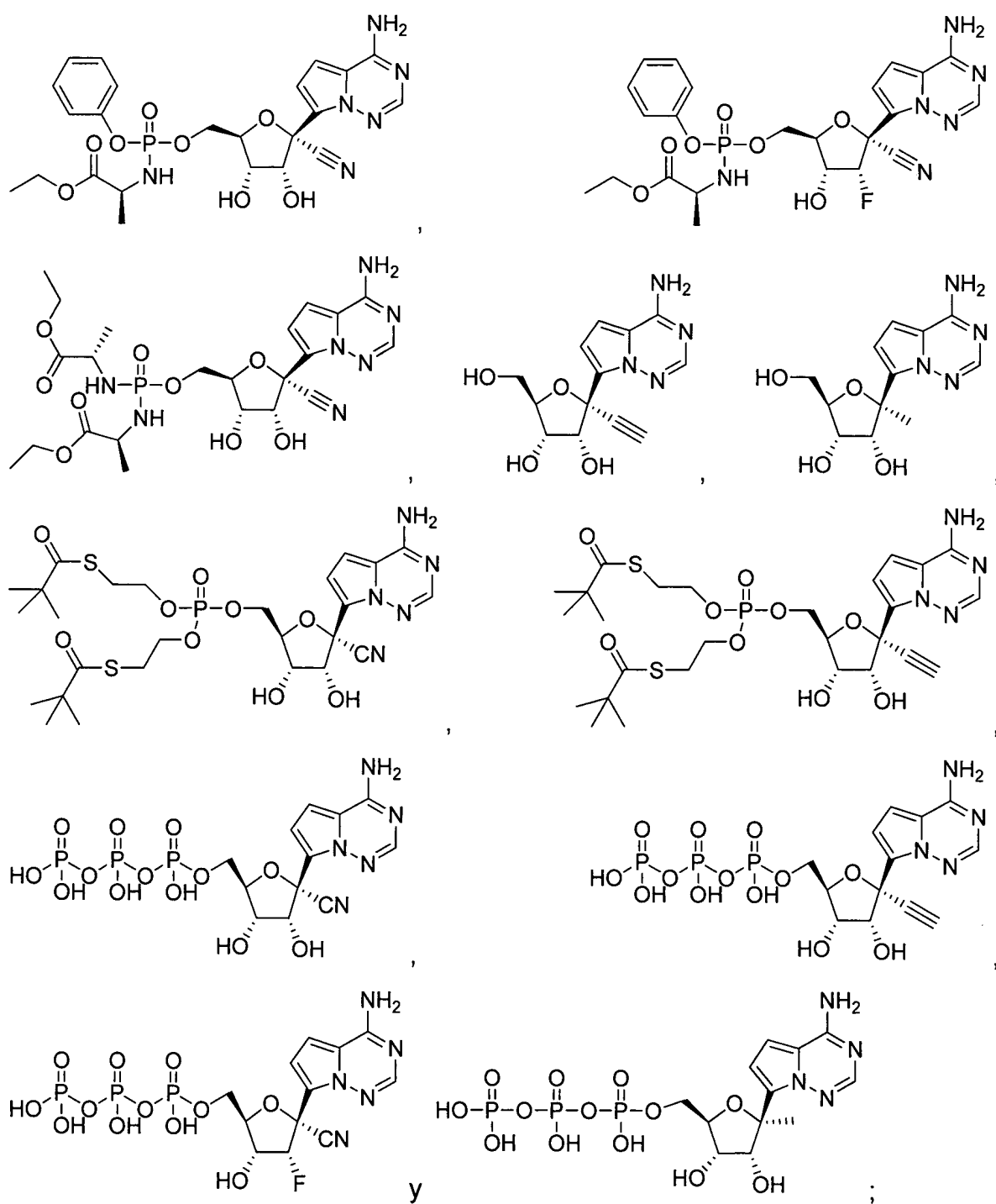
similares.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV, donde 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) están, 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, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en un mamífero que lo necesite que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IV, donde 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 -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂SCH₃, -(CH₂)₆OCH₃, -(CH₂)₆N(CH₃)₂ y similares.

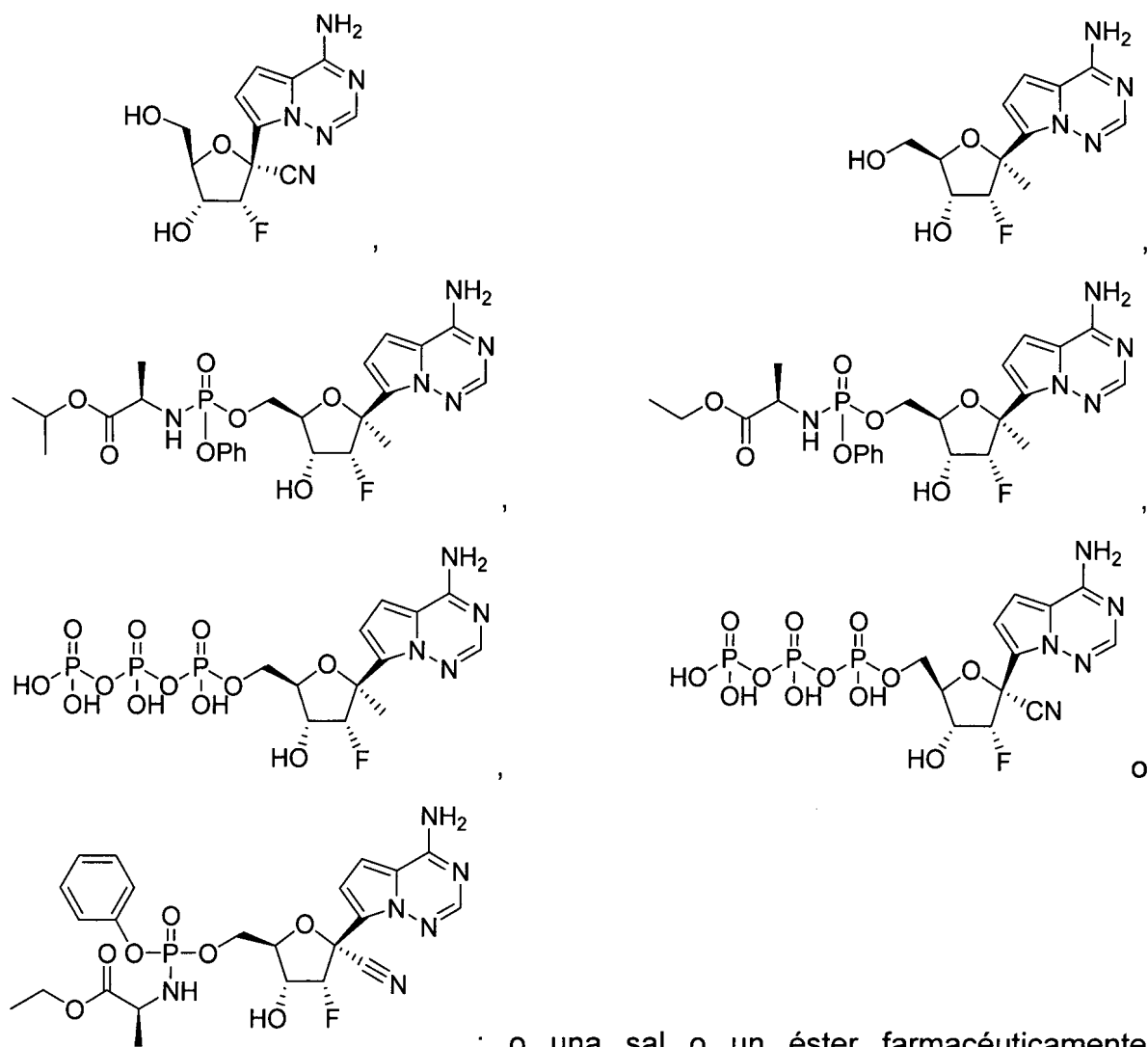
En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por *Paramyxoviridae* en una muestra que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que se selecciona del grupo que consiste en:



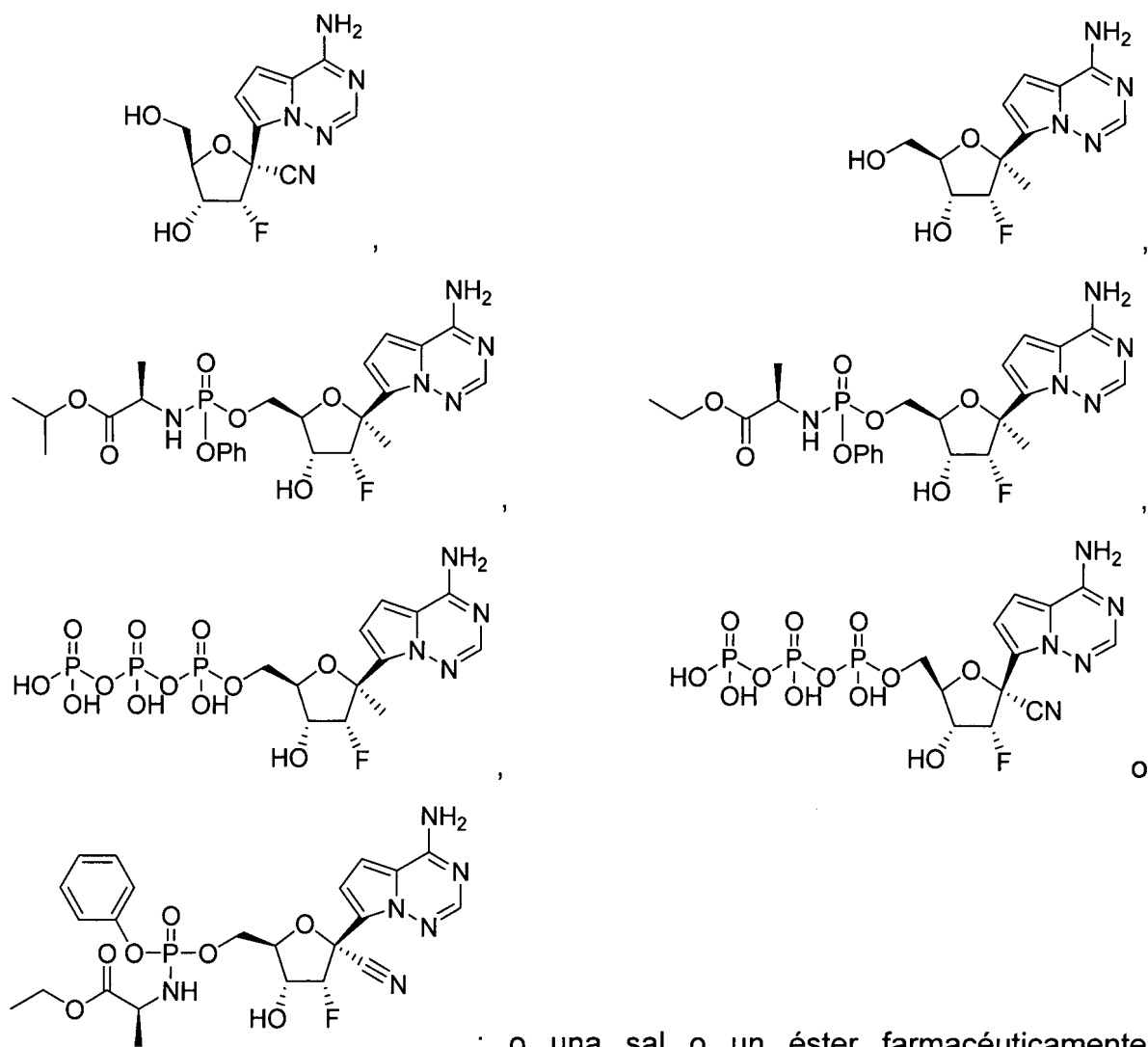


o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula IV que es:

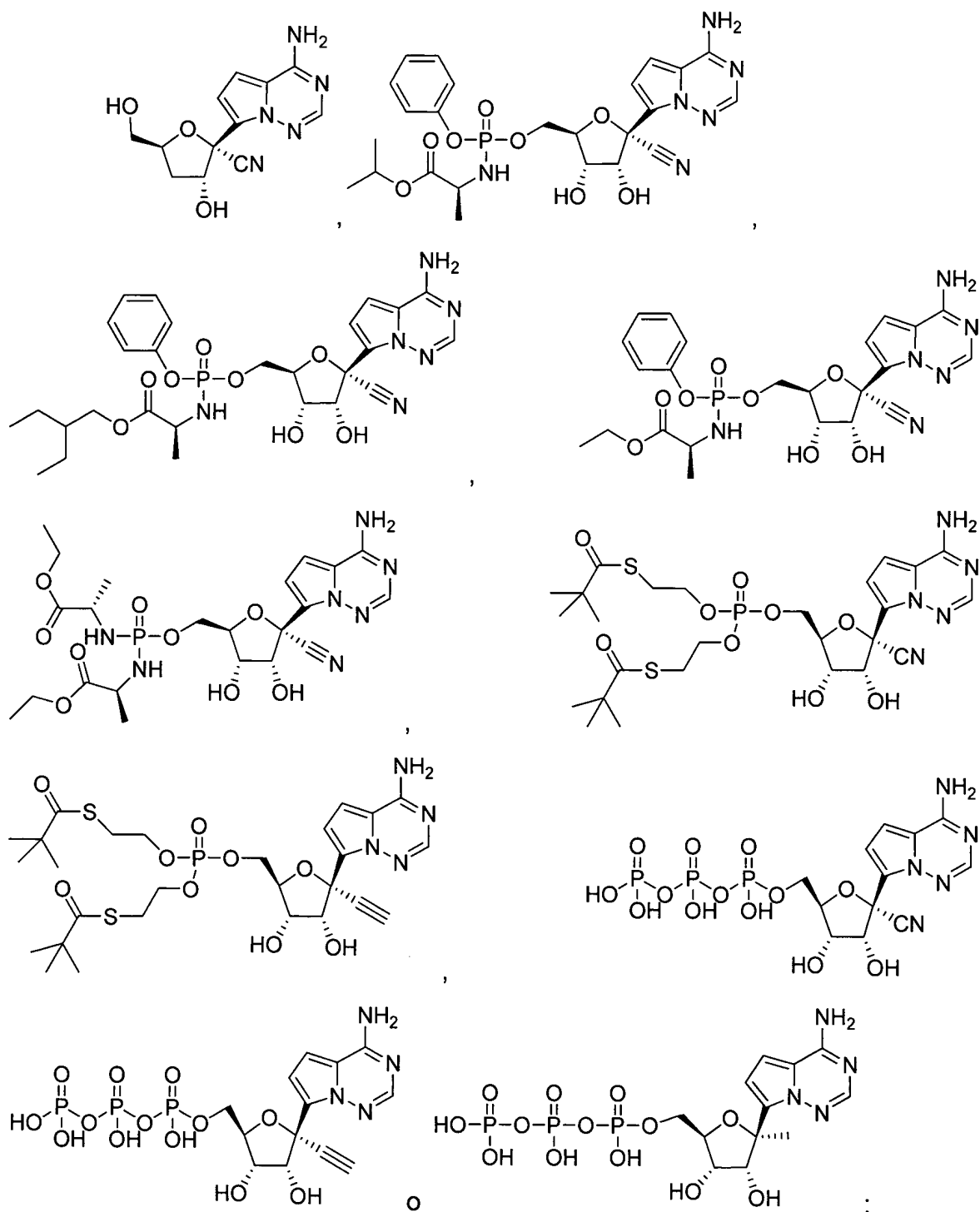


En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula IV que es:



; o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de esta.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula I que es:



o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

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 de este. De manera similar, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de la Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de este.

"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, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-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 -Oalquilo, 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 C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, de modo no taxativo, metoxi

(-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ u -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -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 C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 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 C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con 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 C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₈) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡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 alquilenio 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 alquilenio típicos incluyen, de modo no taxativo, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 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 $-\text{NH}(\text{alquileno-C}(\text{O})-\text{OH})$, -

NH(alquilenio-C(O)-O-alquilo), -N(alquilenio-C(O)-OH)₂, -N(alquilenio-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 ariilo. La porción ariilo del ariilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos ariilo descritos en la presente y la porción alquinilo del ariilalquinilo 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" 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 alquinilenos también 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.

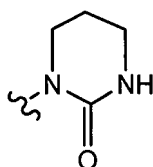
El experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de las Fórmulas I-IV deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil el cual puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de las Fórmulas I-IV que tienen dicha

estabilidad están contemplados y comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

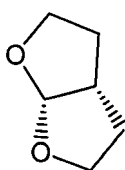
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula principal es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos 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, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazoli, 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, bencisoxazolilo, 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 tiazol, 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. Aún 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. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedito, 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-alquileo). Los grupos heterociclilalquilo típicos 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, aún más típicamente 5 o 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o anillos espiro fusionados. Ejemplos no 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 "opcionalmente sustituido" 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".

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, alquenileno o alquinileno 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 átomo de carbono, también pueden representarse por

grupos separados por cargas tales como $\text{O}^- \text{N}^+ \text{R}$ o $\text{O}^- \text{N}^+ \text{OR}$, respectivamente y se pretende sean equivalentes a las representaciones antes mencionadas para los fines de describir esta invención.

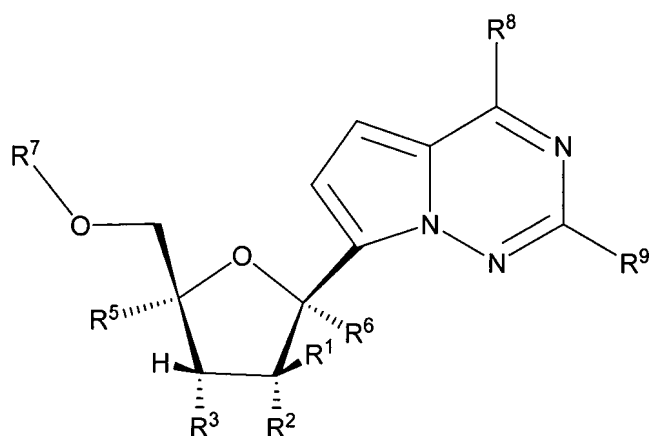
"Enlace" o "unión" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlaces incluyen unidades repetitivas de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenamino, JeffamineTM); y éster diácido y amidas incluyendo 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.

En algunas modalidades de los compuestos de las Fórmulas I-IV, uno o más de W¹ o W² son independientemente un radical de un éster de α-aminoácidos de origen natural, unido por nitrógeno. Ejemplos de aminoácidos de origen natural incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina y taurina. Los ésteres de estos aminoácidos comprenden cualquiera de aquellos descritos para el sustituyente R, particularmente aquellos en los que R es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido.

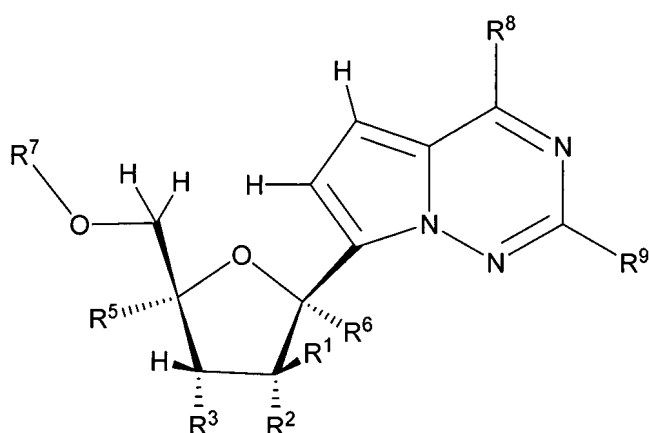
El término base de “purina” o “pirimidina” comprende, de modo no taxativo, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (donde acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-purina acetilénica, N⁶-purina acilo, N⁶-hidroxialquilo purina, N⁶-alilaminopurina, N⁶-tioalilo purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-acilo pirimidina, C⁵-hidroxialquilo purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-5-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinil pirimidina, C⁶-Br-vinil piriniidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases purinas incluyen, de modo no taxativo, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Las bases purinas y pirimidinas de las Fórmulas I-III están unidas al azúcar ribosa o análogo de este, a través de un átomo de nitrógeno de la base. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse si es necesario o si se desea. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de las Fórmulas I-IV 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



ejemplo,

tiene el mismo significado



que

"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, lipofilicidad (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, optimizados *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 deprotección, 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 un 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 y 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 lipofilicidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

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

Restos de fármacos de ejemplo incluyen los aciloximetil ésteres hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos aciloximetil $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ 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 alcóxicarboniloxialquil 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)–CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Un resto profármaco de aciloximetil carbonato de ejemplo es pivaloiloximetilcarbonato (POC) –CH₂OC(=O)OC(CH₃)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 al (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 y Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se indica que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfónico principal. En algunos casos, los sustituyentes en las posiciones *orto*- o *para*- puede 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., el cual 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. Aun otros profármaco bencílicos han sido descritos 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 las Fórmulas I-IV y sales farmacéuticamente aceptable de estos 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-IV 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 confórmers 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 confórmers 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-IV 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-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de las Fórmulas I-IV se encuentran presentes hasta una medida recursiva. 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 médica 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. Aún 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. Aún más típicamente, W^3 ocurrirá de 0 a 6 veces y 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 médica 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).

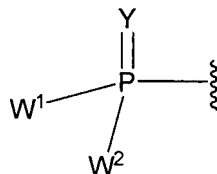
El término "tratar", tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica el término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en la presente, se refiere a la acción de tratar, como se acaba de definir en "tratar".

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en la presente, es la cantidad del compuesto de las Fórmulas I-IV presente en una composición descrita en la presente, que se necesita para proporcionar un nivel deseado del profármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones o, de manera alternativa, en el flujo sanguíneo de un sujeto a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada o efecto biológico deseado cuando dicha composición se administra mediante la vía de administración elegida. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el compuesto particular de las Fórmulas I-IV, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración empleado, las características físicas de la composición, su uso indicado, así como también las consideraciones del paciente tales como la gravedad del estado de la enfermedad, la cooperación del paciente, etc. y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica en función de la información proporcionada en la presente.

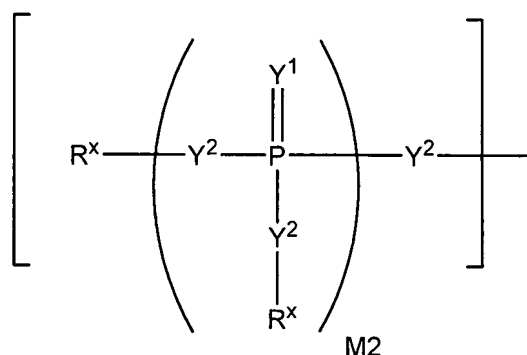
El término "salina normal" significa una solución de agua que contiene 0.9% (p/v) de NaCl.

El término "salina hipertónica" significa una solución de agua que contiene más del 0.9% (p/v) de NaCl. Por ejemplo, salina hipertónica al 3% contendría 3% (p/v) de NaCl.

Los compuestos de las Fórmulas I-IV pueden comprender un grupo fosfato



como R^7 , que 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 uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Fórmula Ia:



donde:

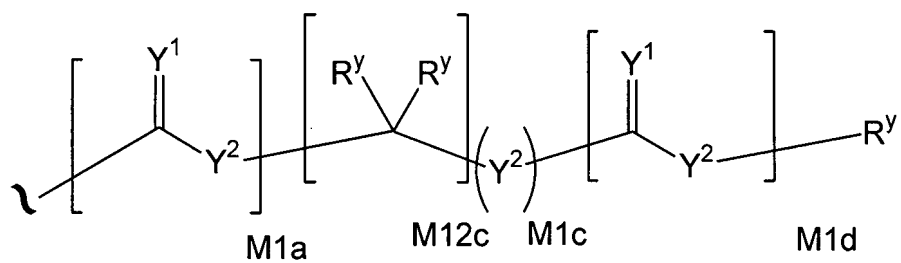
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

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 (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

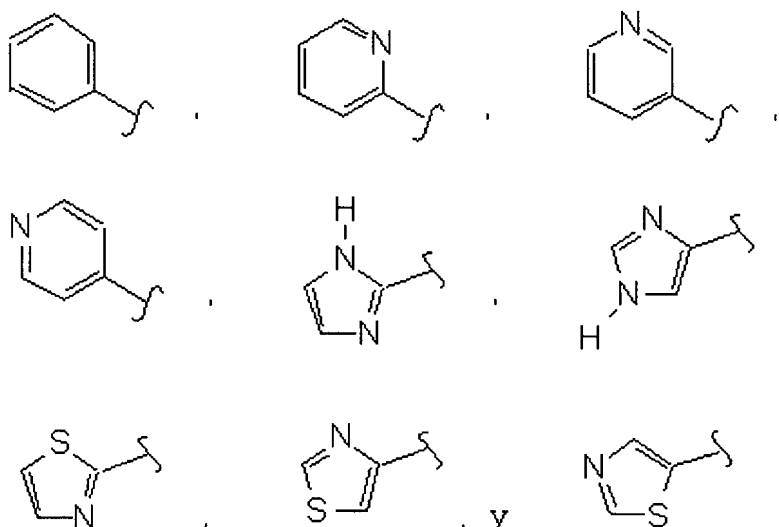
W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo donde W⁵ es sustituido independientemente con de 0 a 3 grupos R^y;

Los carbociclos W⁵ y los heterociclos W⁵ pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R^y. W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono- o bicíclico. W⁵ puede tener de 3 a 10 átomos del anillo, por ejemplo, 3 a 7 átomos del anillo. Los anillos W⁵ 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.

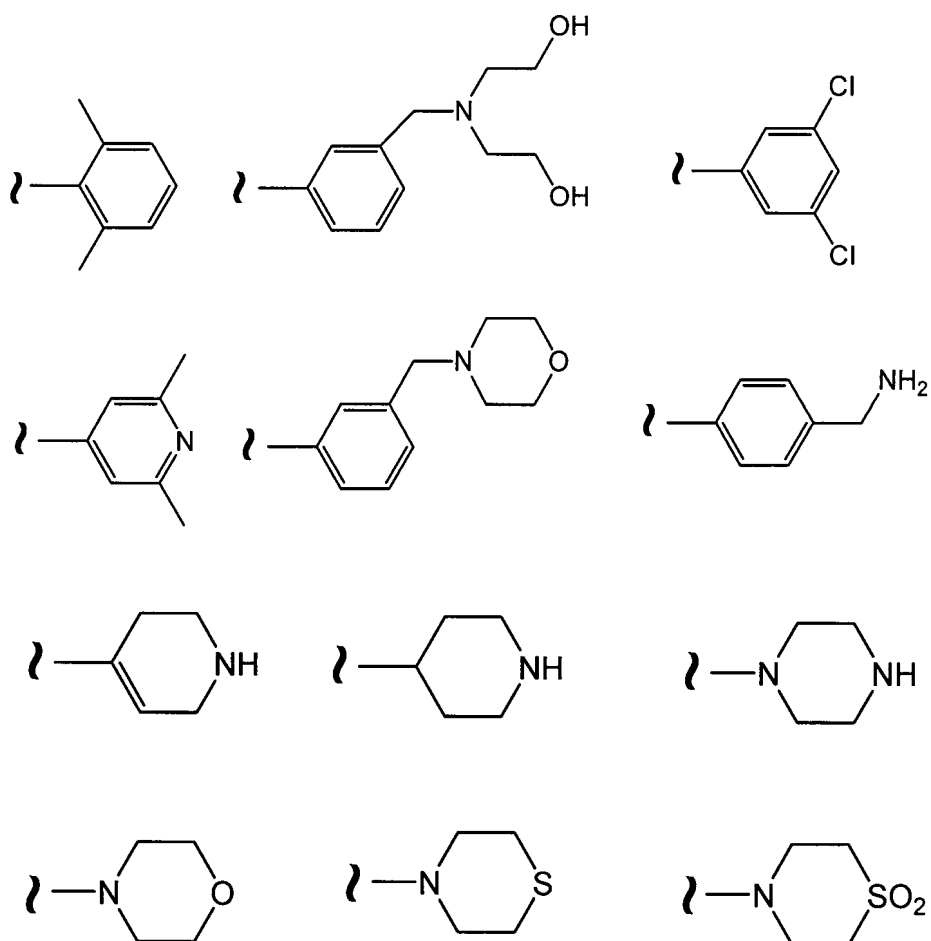
Un heterociclo W⁵ puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S). Los monociclos W⁵

heterocíclicos pueden 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.

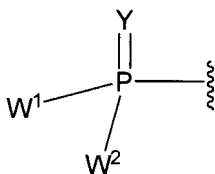
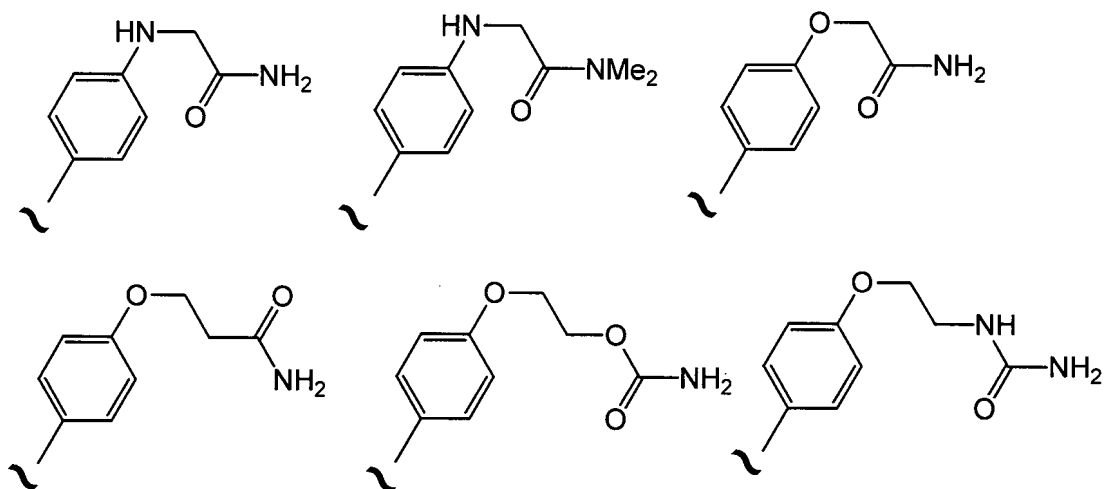
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo. W^5 también incluye, de modo no taxativo,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



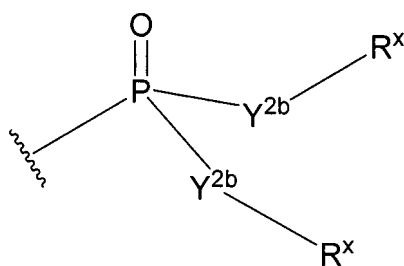
Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



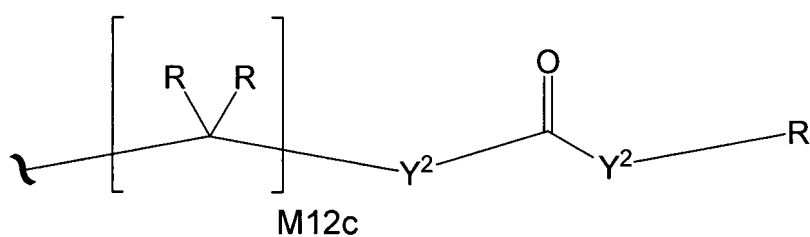
Ejemplos de fenilo carbociclos sustituidos incluyen:



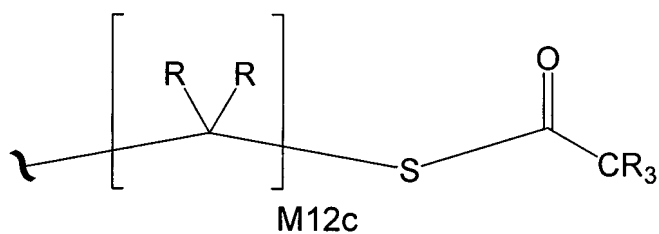
Modalidades de de los compuestos de las Fórmulas I-IV incluyen subestructuras tales como:



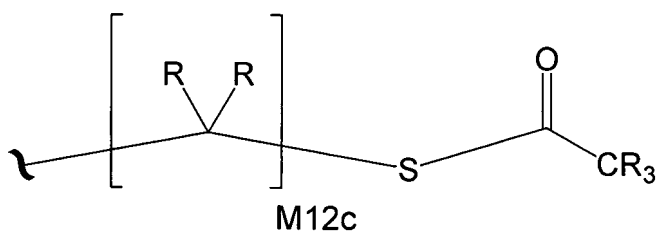
donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



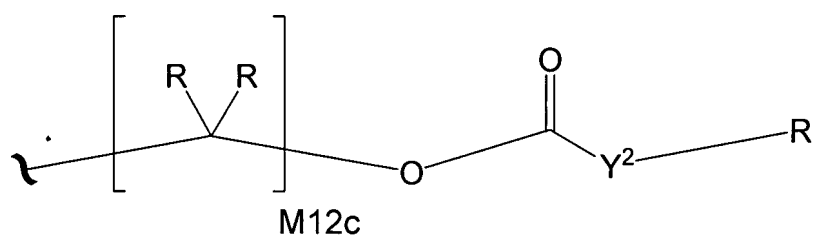
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S. En otro aspecto de esta modalidad, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x donde R^x es:



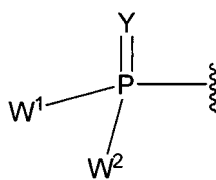
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



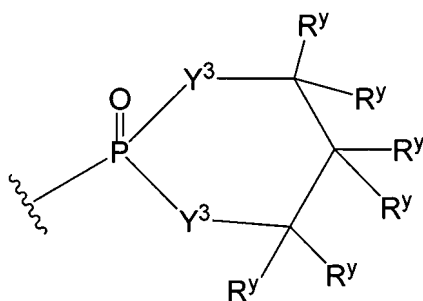
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



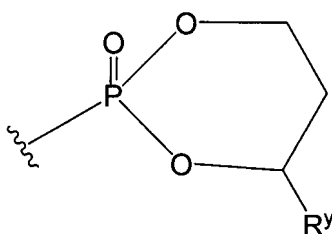
donde M12c es 1 e Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



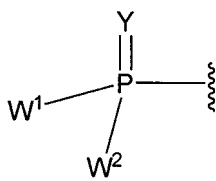
Otras modalidades de de los compuestos de las Fórmulas I-IV incluyen subestructuras tales como:



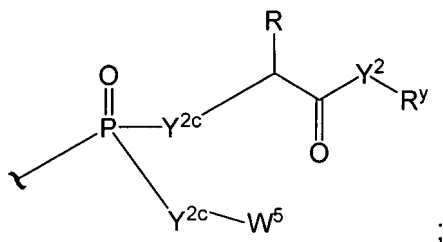
donde cada Y^3 es, independientemente, O o $N(R)$. En otro aspecto de esta modalidad cada Y^3 es O. En otro aspecto de esta modalidad, la subestructura es:



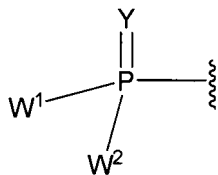
donde R^y es W^5 como se define en la presente.



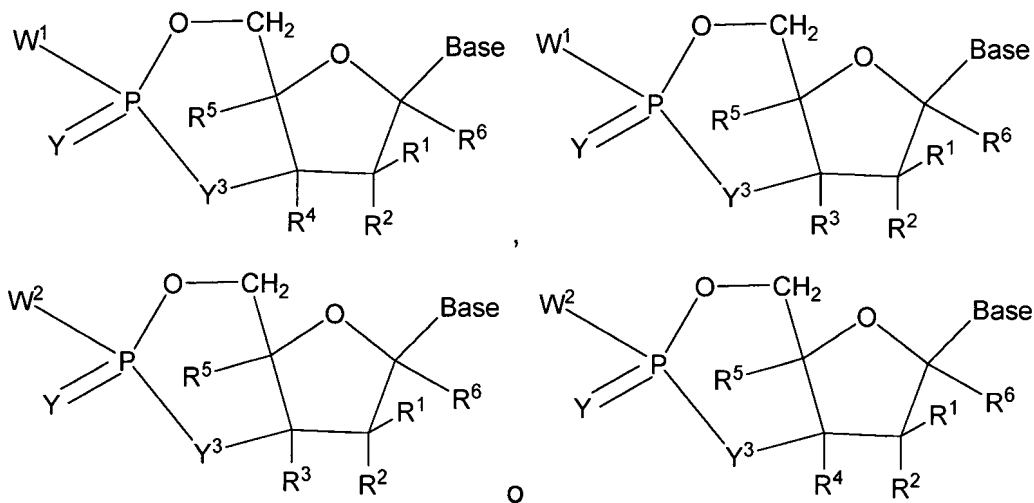
Otra modalidad de de las Fórmulas I-IV incluye las subestructuras:



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

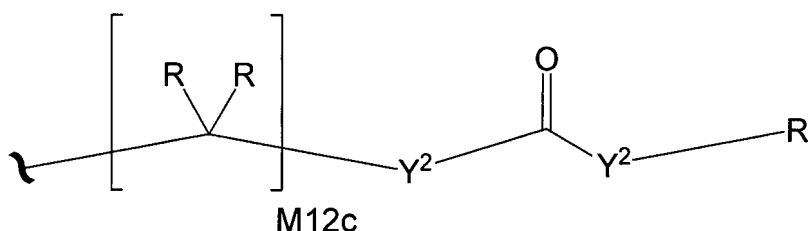


Otra modalidad de de los compuestos de las Fórmulas I-IV incluye las subestructuras donde uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-\text{Y}^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha modalidad está representada por un compuesto de la Fórmula Ib seleccionado de:

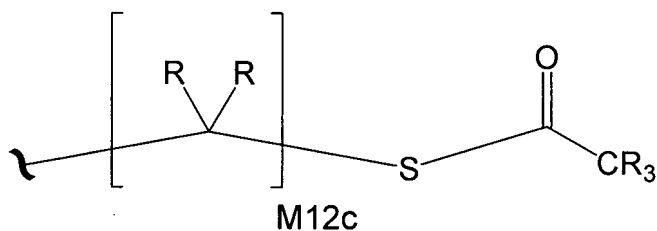


Fórmula Ib

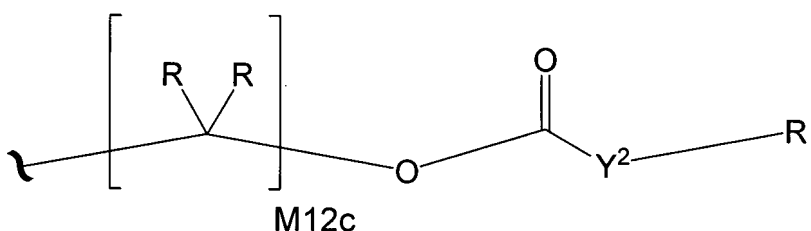
En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, cada Y e Y^3 es O. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} es O y R^x es:



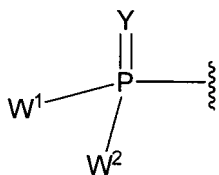
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} es O y R^x es:



donde M12c es 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:

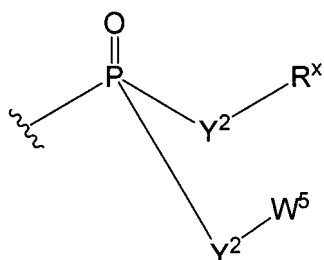


donde M12c es 1 e Y^2 es un enlace, O o CR_2 .

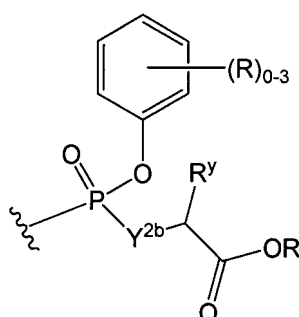


Otra modalidad de
incluye una subestructura:

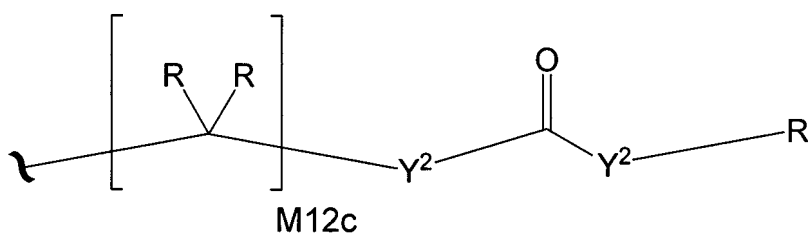
de los compuestos de las Fórmulas I-IV



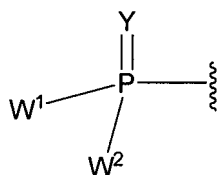
donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, la subestructura es:



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:

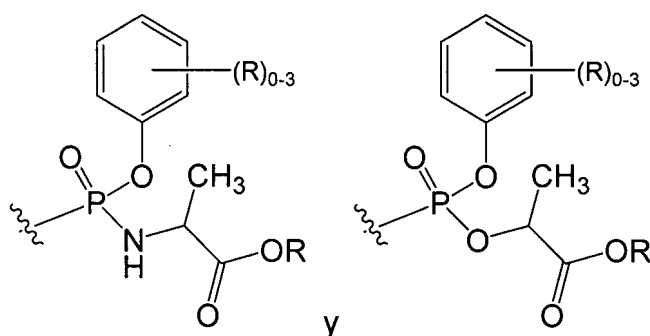


donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 o S.

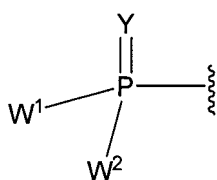


Otra modalidad de subestructura:

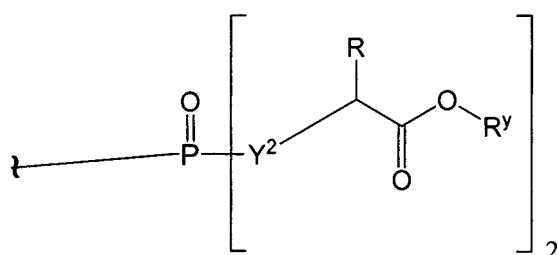
de las Fórmulas I-IV incluye la



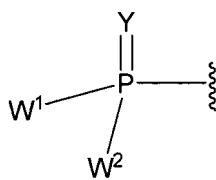
El carbono quiral de los restos aminoácido y lactato puede ser la configuración *R* o *S* de la mezcla racémica.



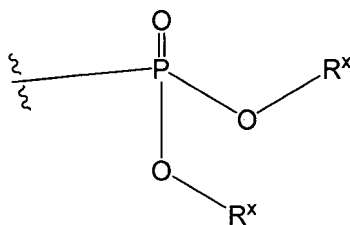
Otra modalidad de de las Fórmulas I-IV es la subestructura:



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 otro aspecto de esta modalidad, W^1 y W^2 son, independientemente, ésteres de aminoácidos de origen natural o aminoácidos de origen natural unidos 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.

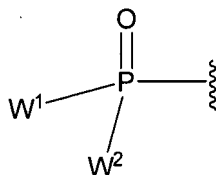


Otra modalidad de de las Fórmulas I-IV es la subestructura:

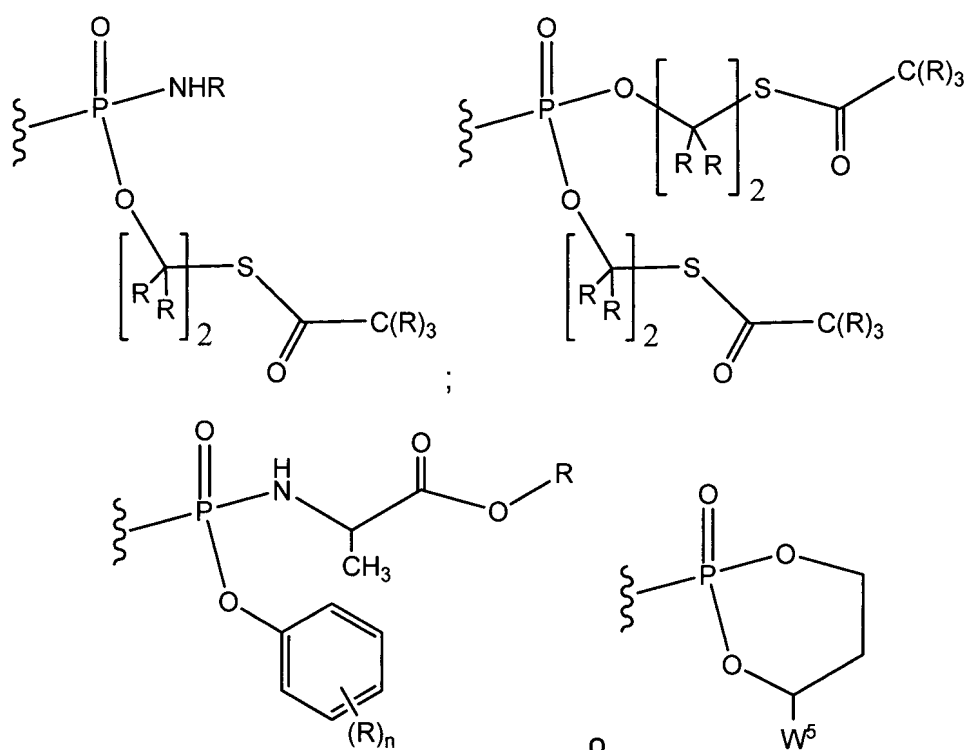


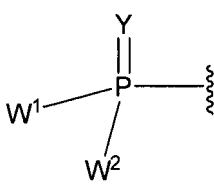
En un aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

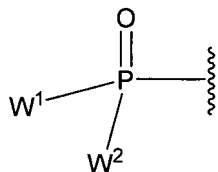
En una modalidad preferida,



se selecciona de



Otra modalidad de  de las Fórmulas I-IV 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), alqueno(C_2-C_8), alquino(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), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 alqueno(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) cualquiera de los dichos alqueno(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(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 cada 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

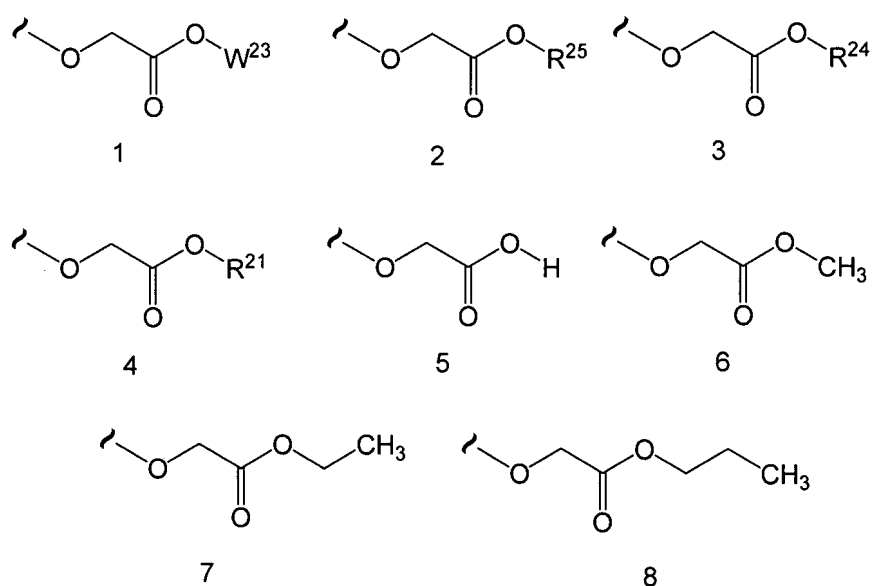


Tabla 20.2

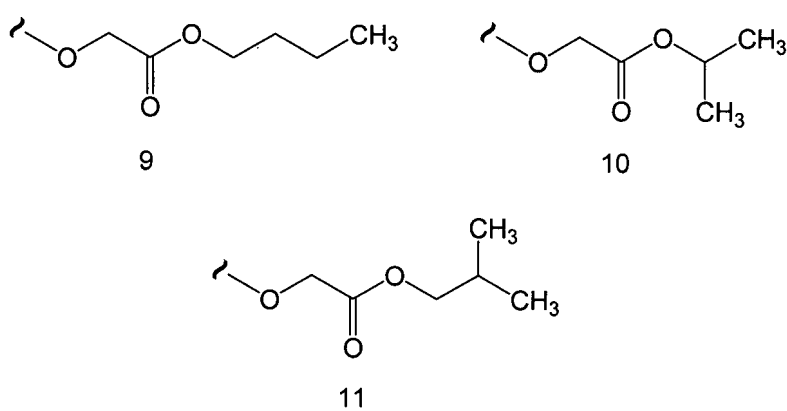


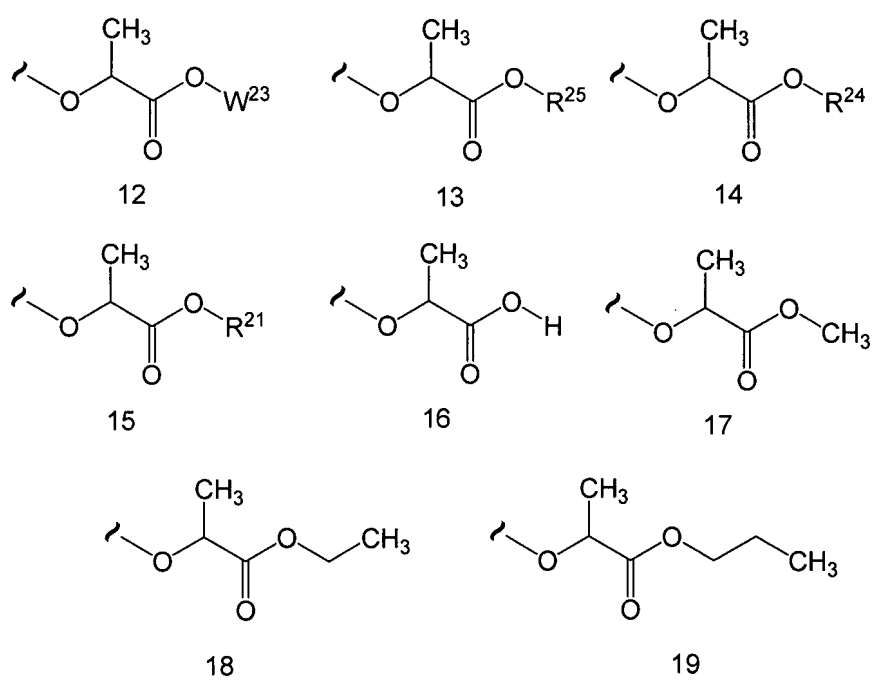
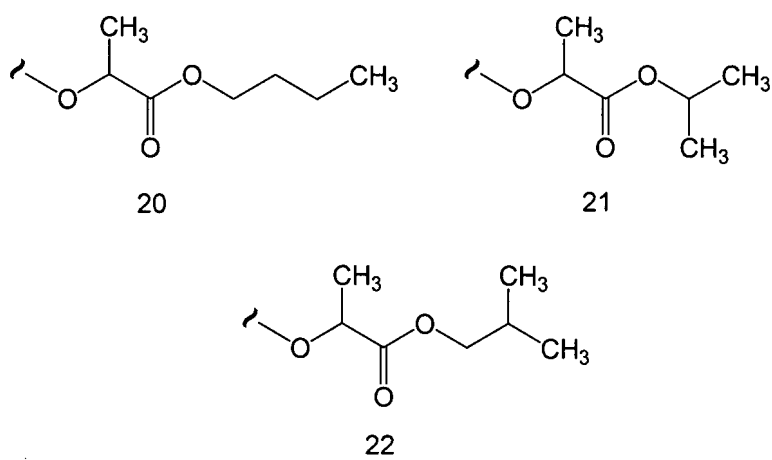
Tabla 20.3Tabla 20.4

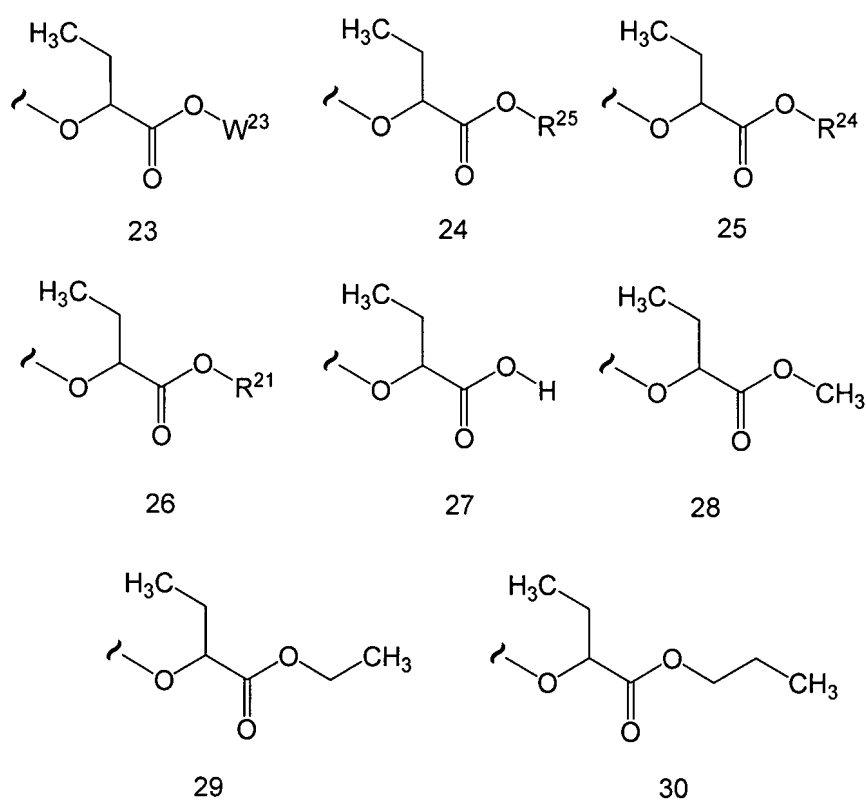
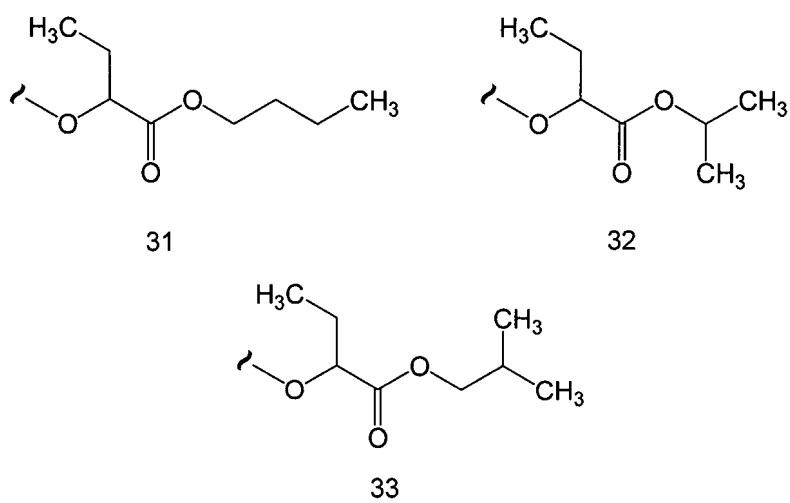
Tabla 20.5Tabla 20.6

Tabla 20.7

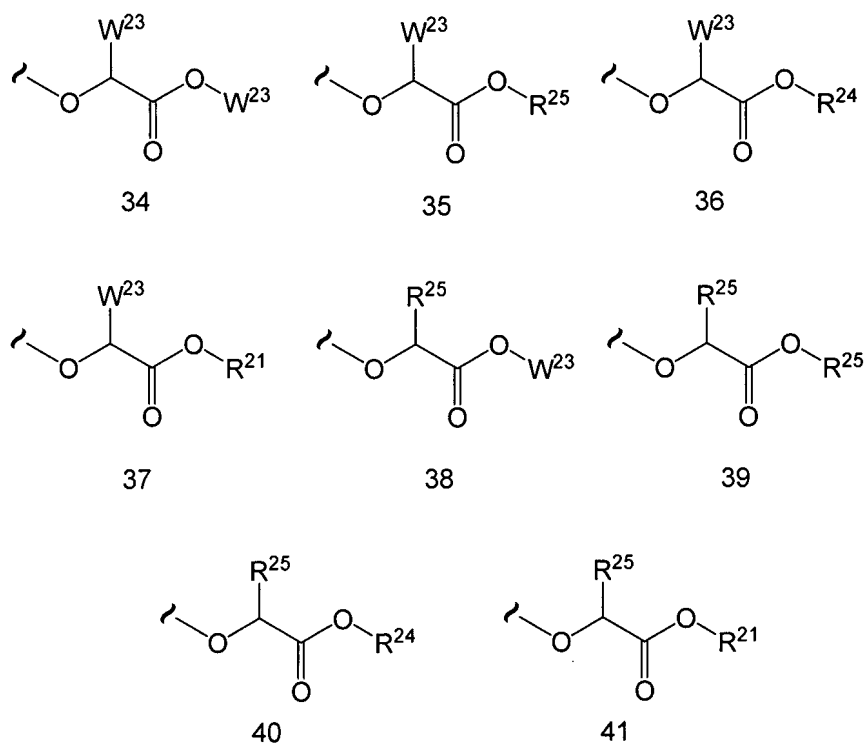


Tabla 20.8

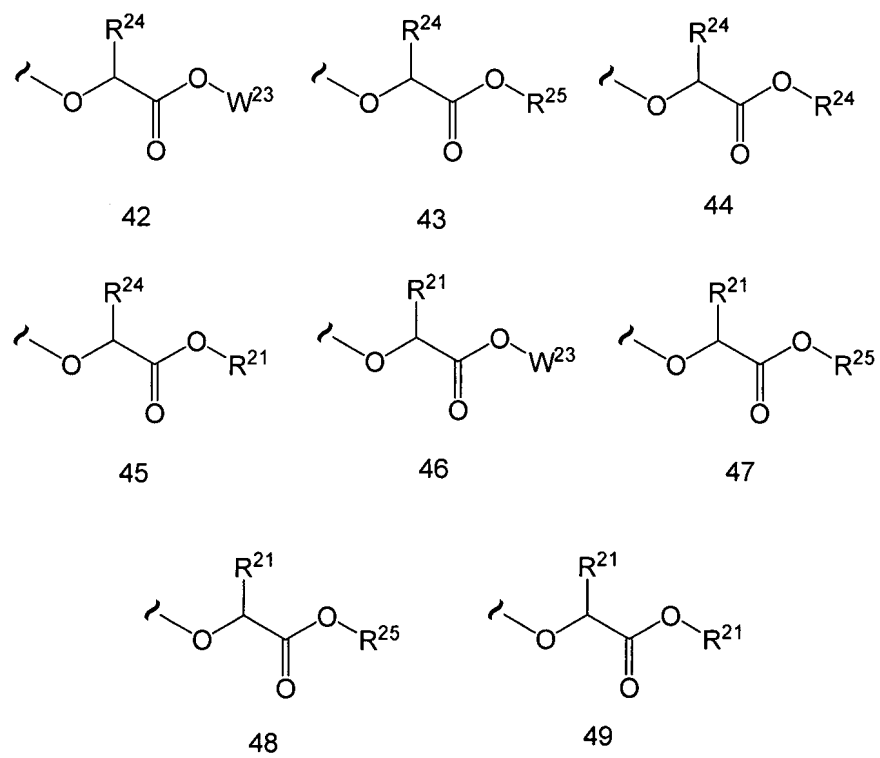


Tabla 20.9

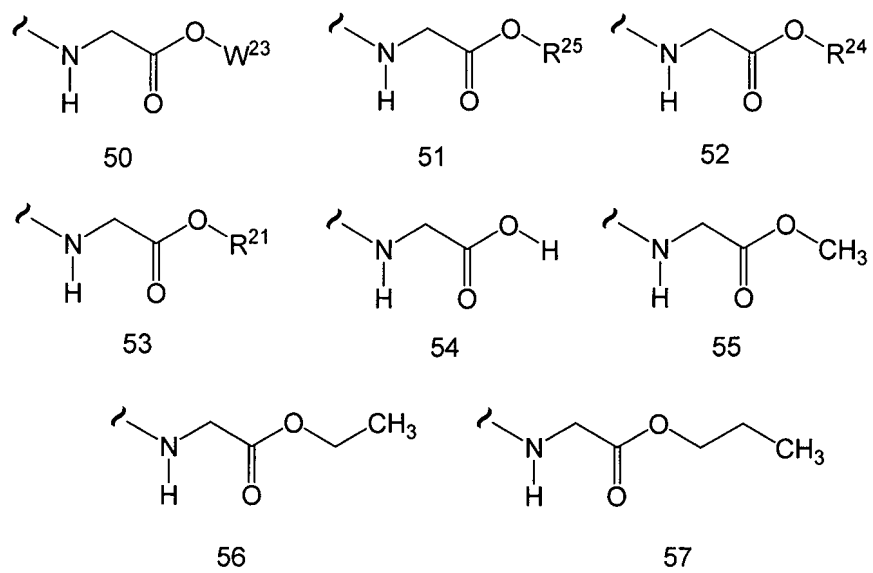


Tabla 20.10

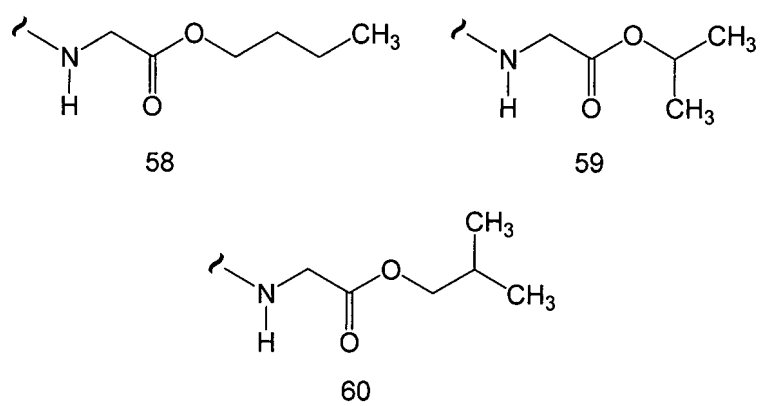


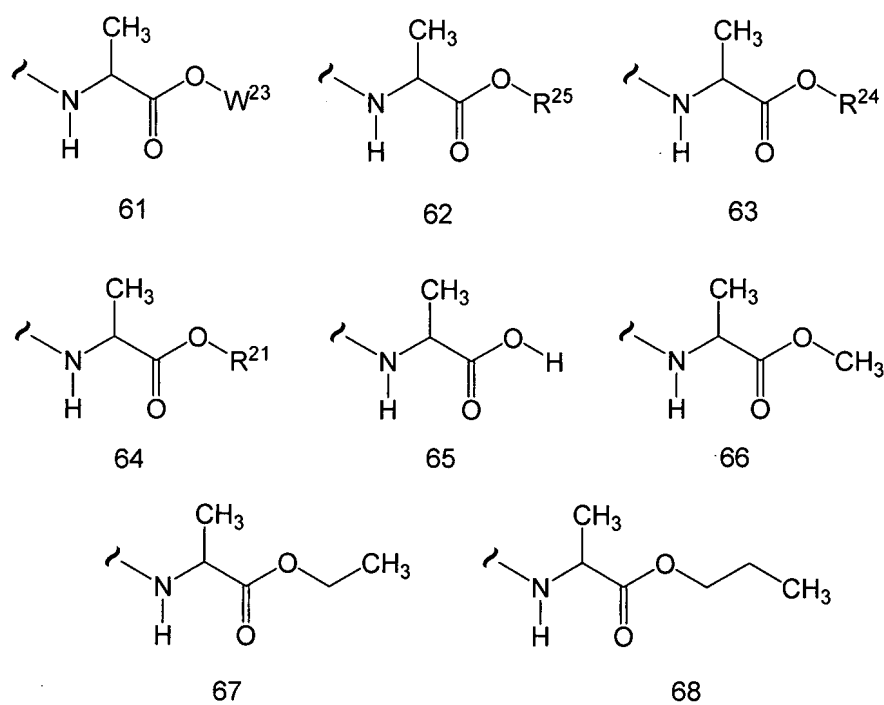
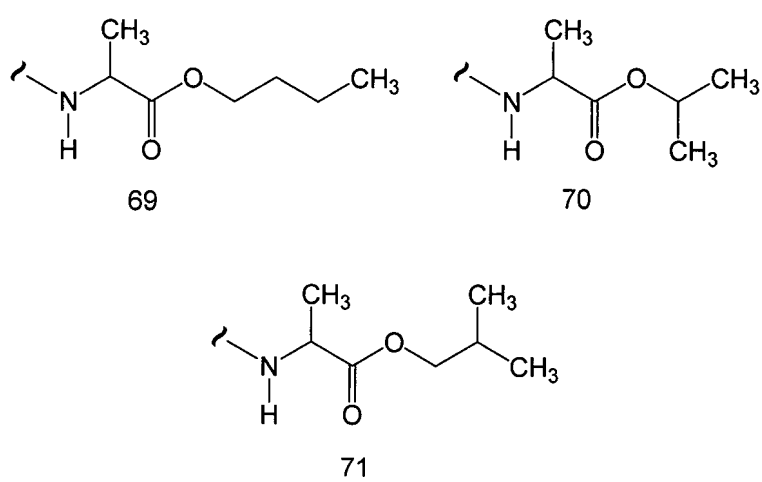
Tabla 20.11Tabla 20.12

Tabla 20.13

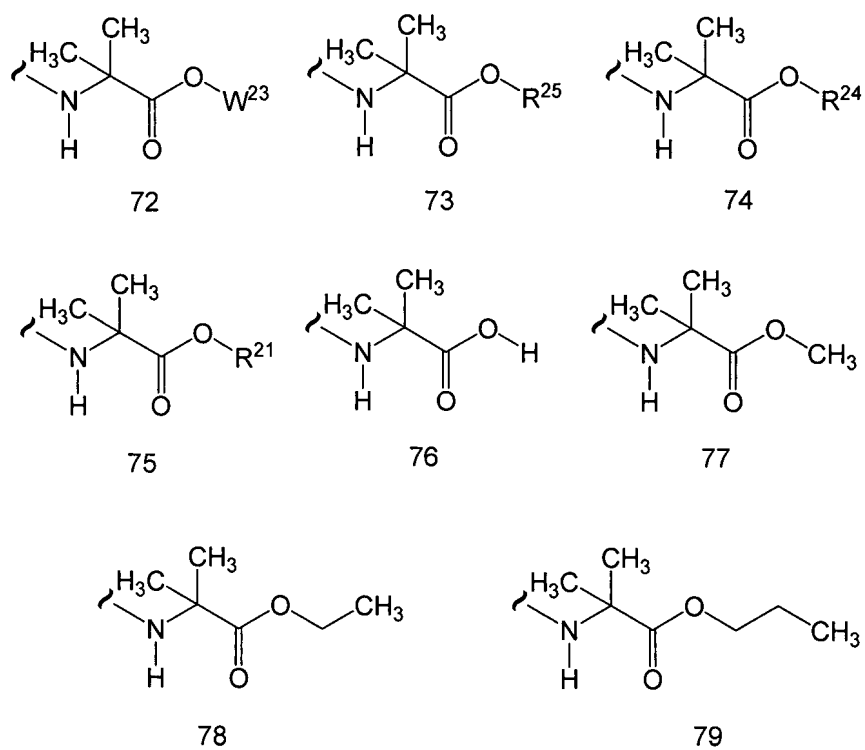


Tabla 20.14

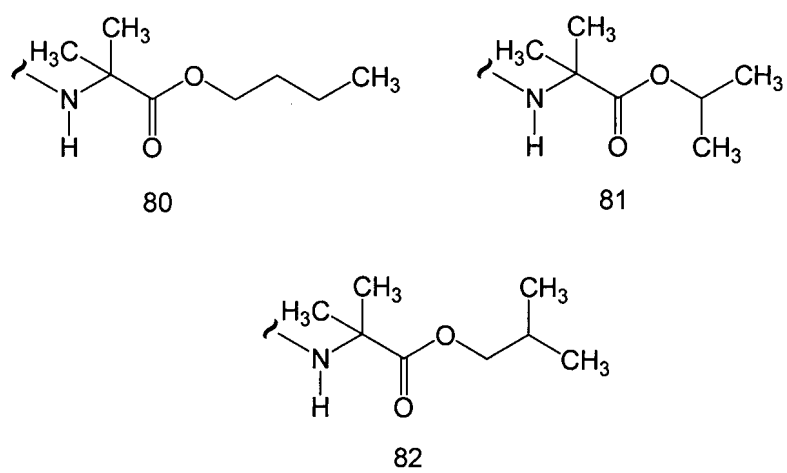


Tabla 20.15

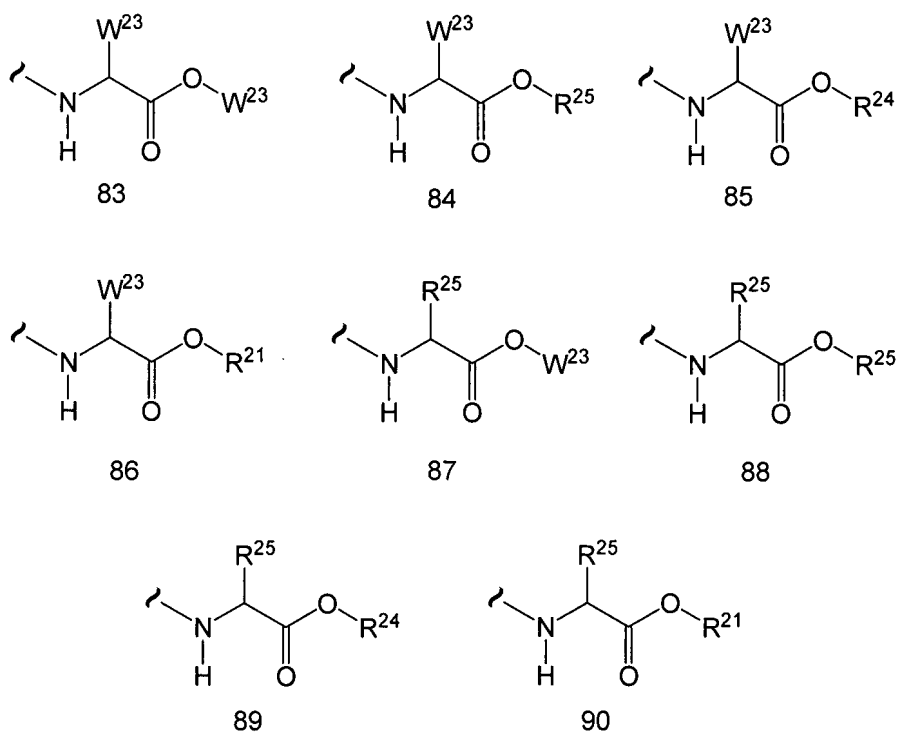


Tabla 20.16

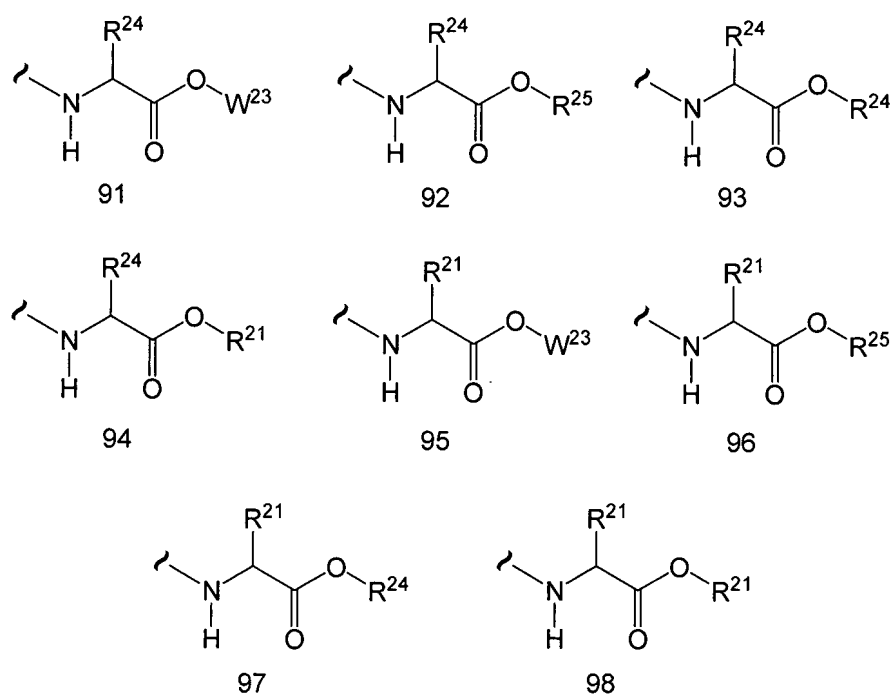


Tabla 20.17

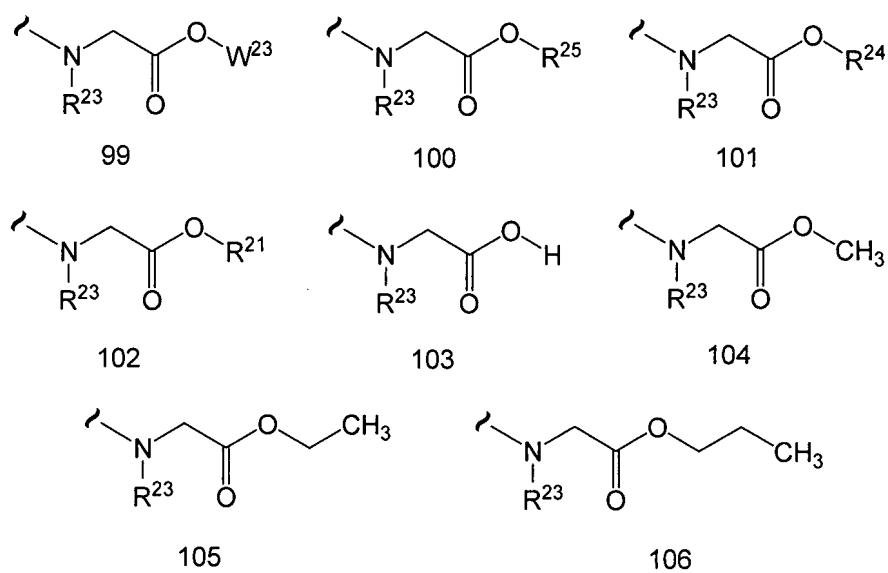


Tabla 20.18

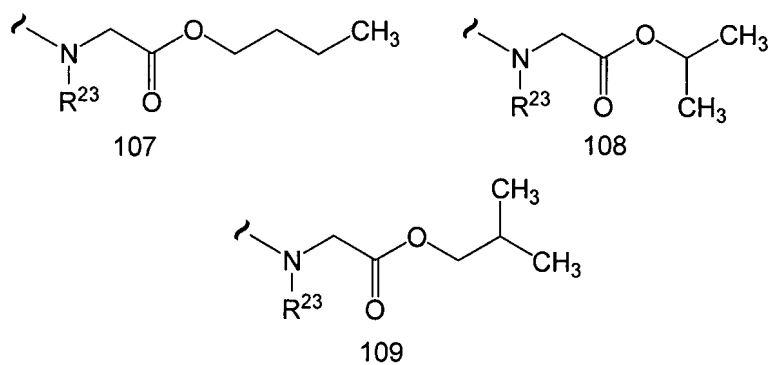


Tabla 20.19

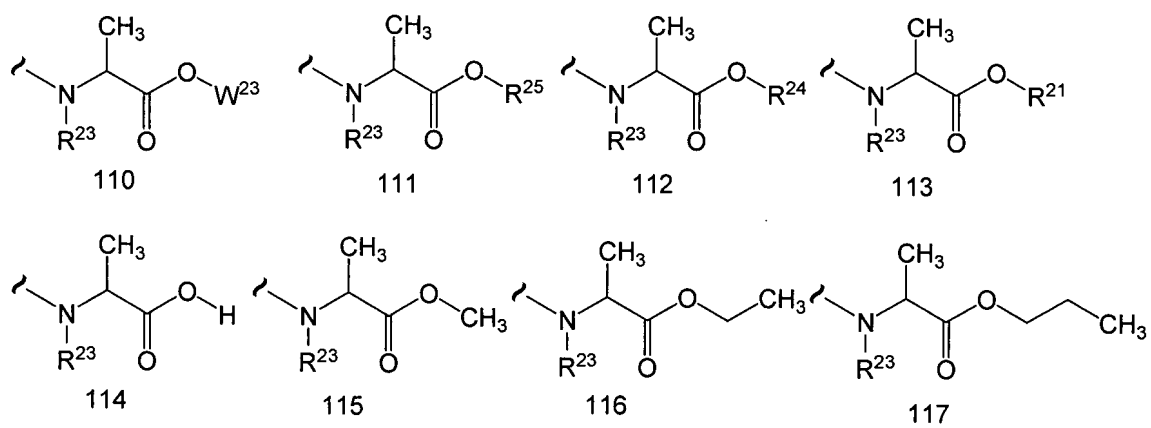


Tabla 20.20

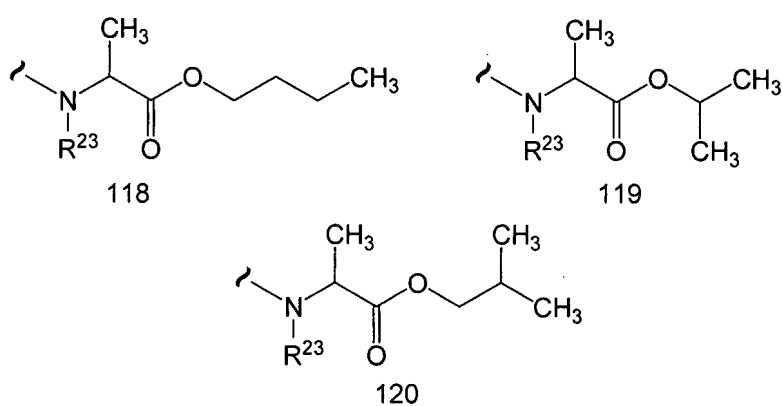


Tabla 20.21

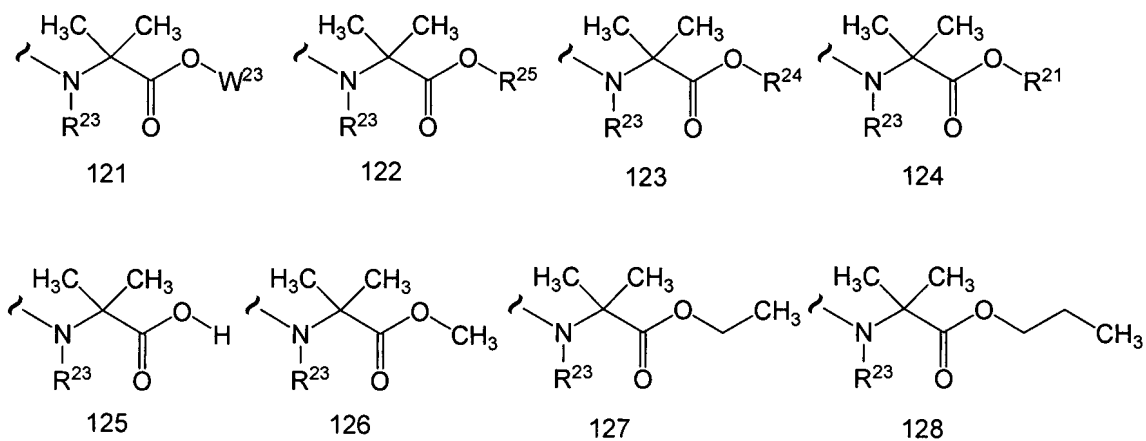


Tabla 20.22

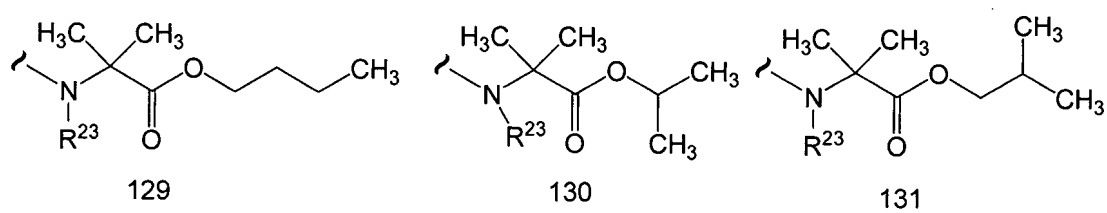
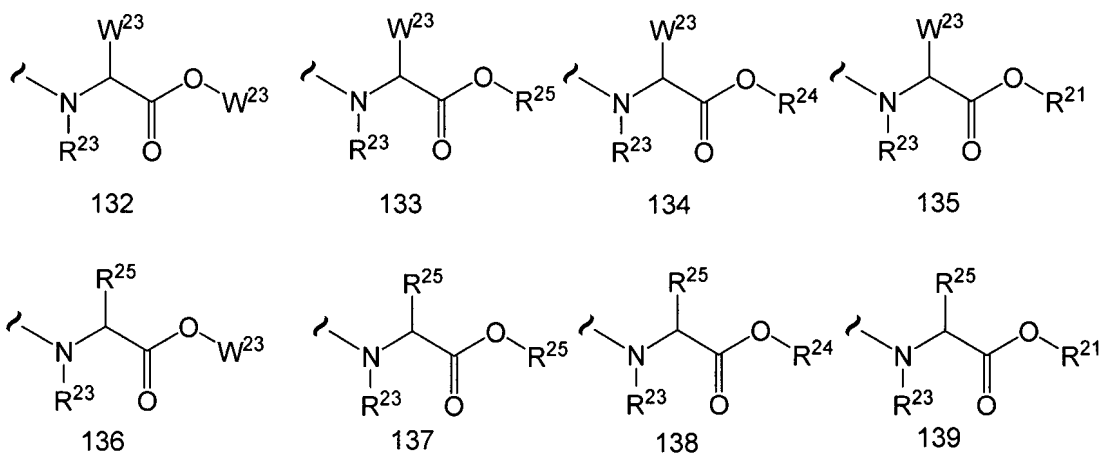
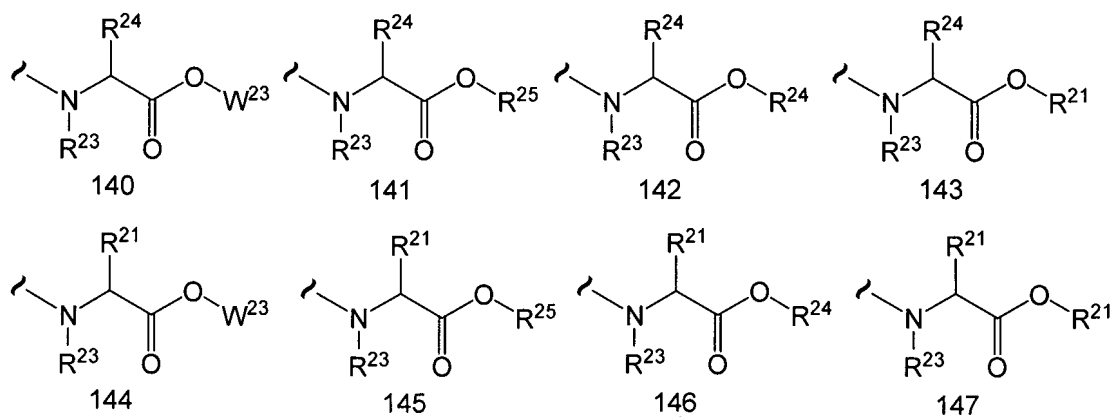
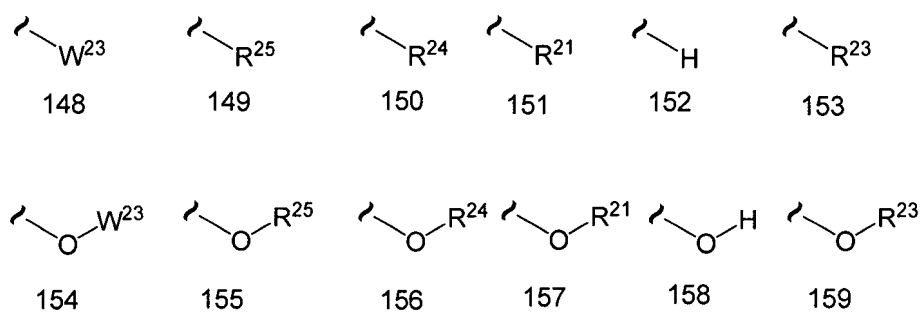
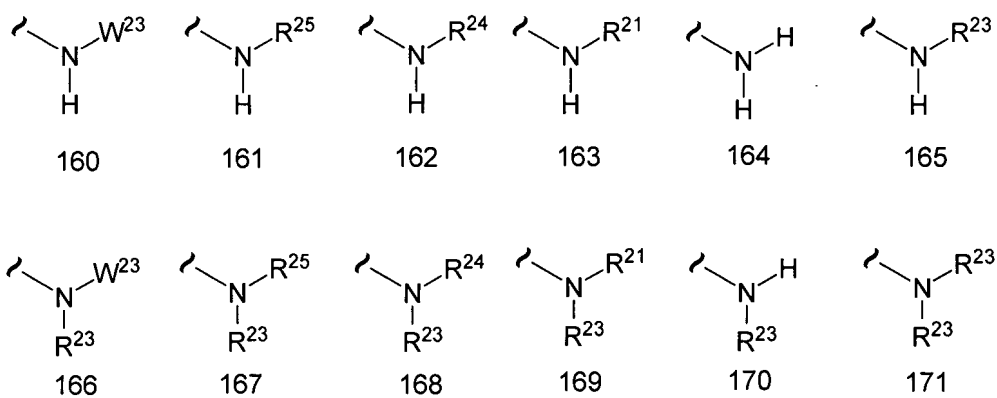
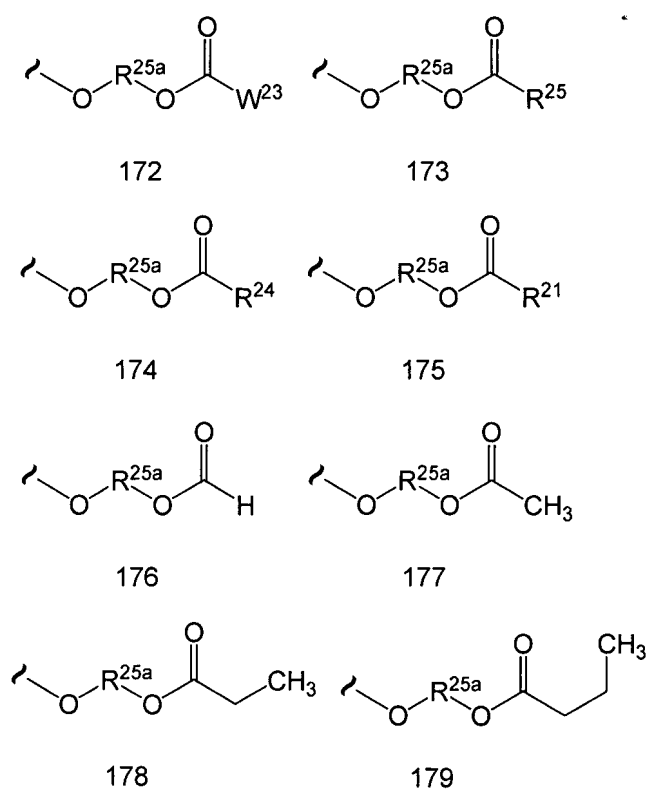


Tabla 20.23

Tabla 20.24Tabla 20.25Tabla 20.26

Tabla 20.27Tabla 20.28

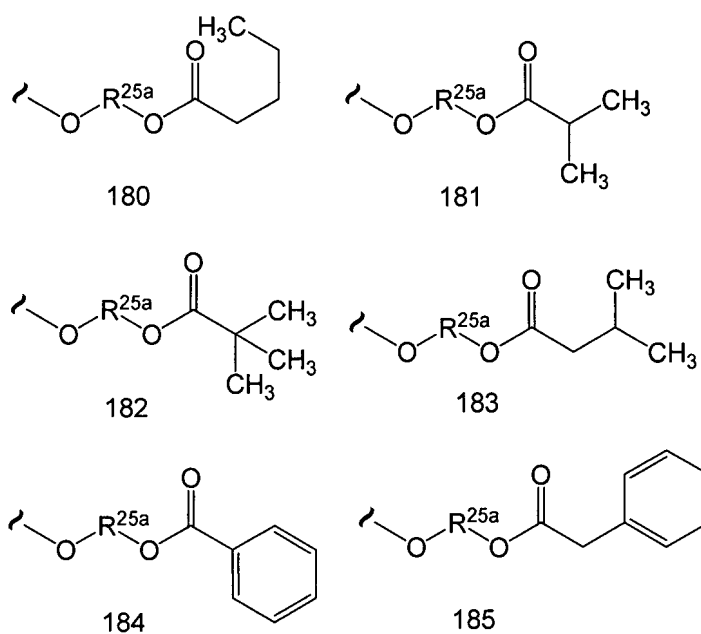


Tabla 20.29

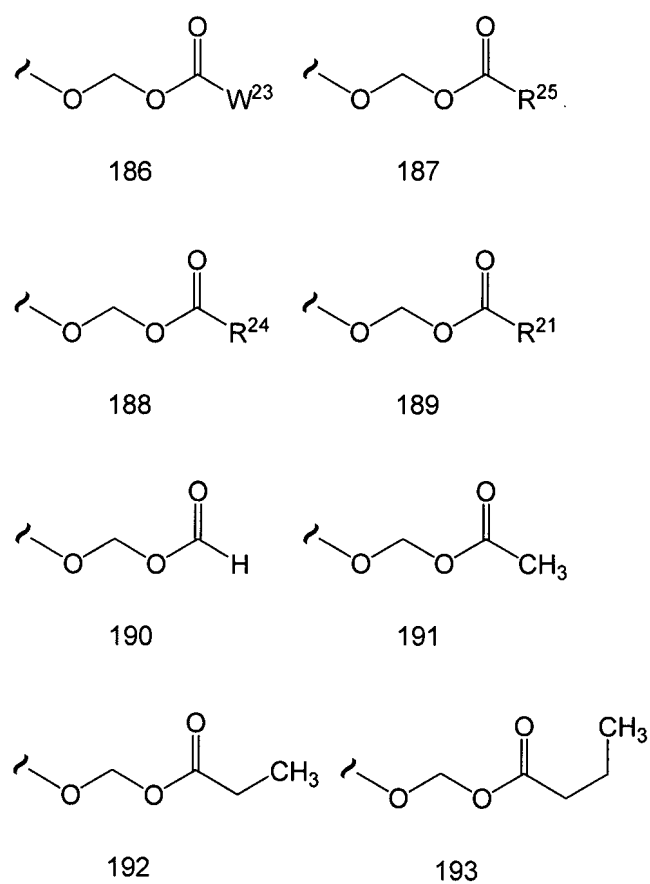


Tabla 20.30

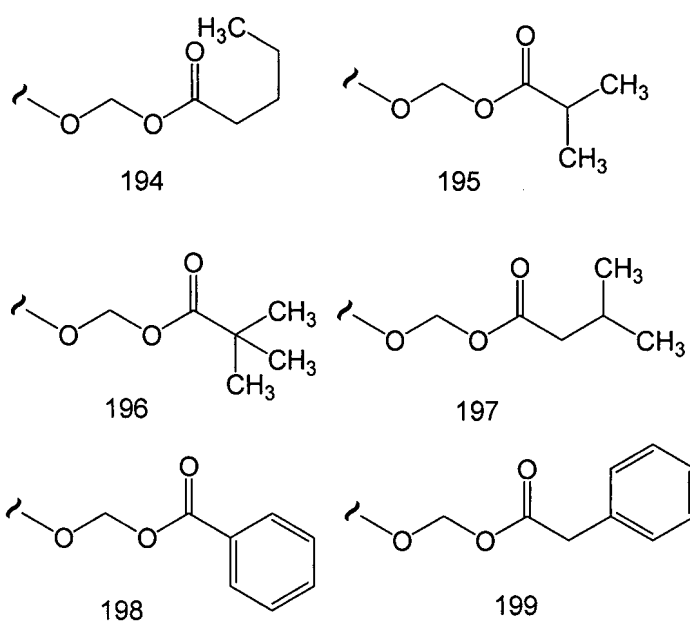


Tabla 20.31

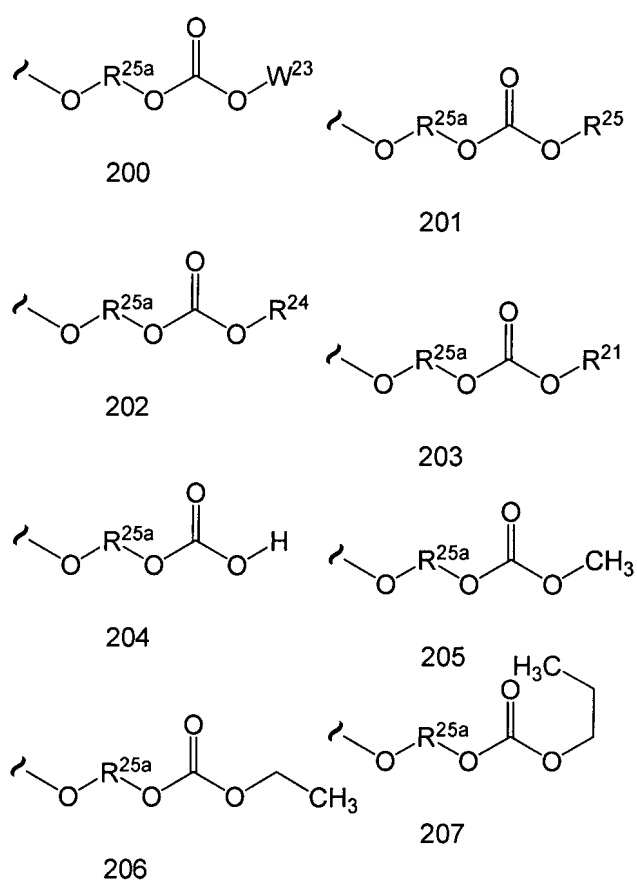
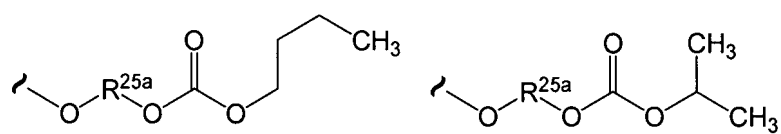
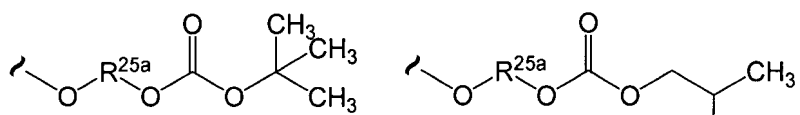


Tabla 20.32



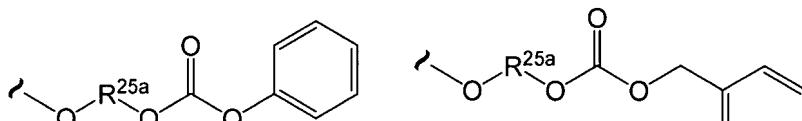
208

209



210

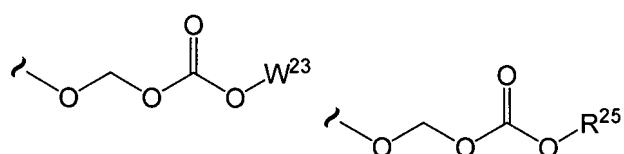
211



212

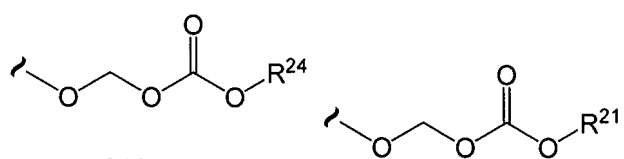
213

Tabla 20.33



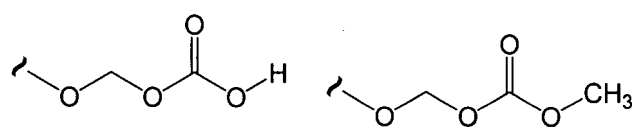
214

215



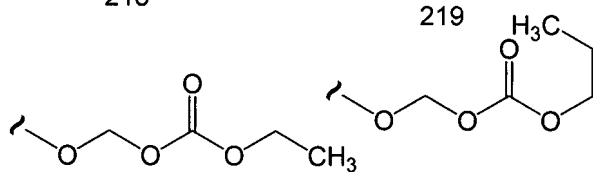
216

217



218

219



220

221

Tabla 20.34

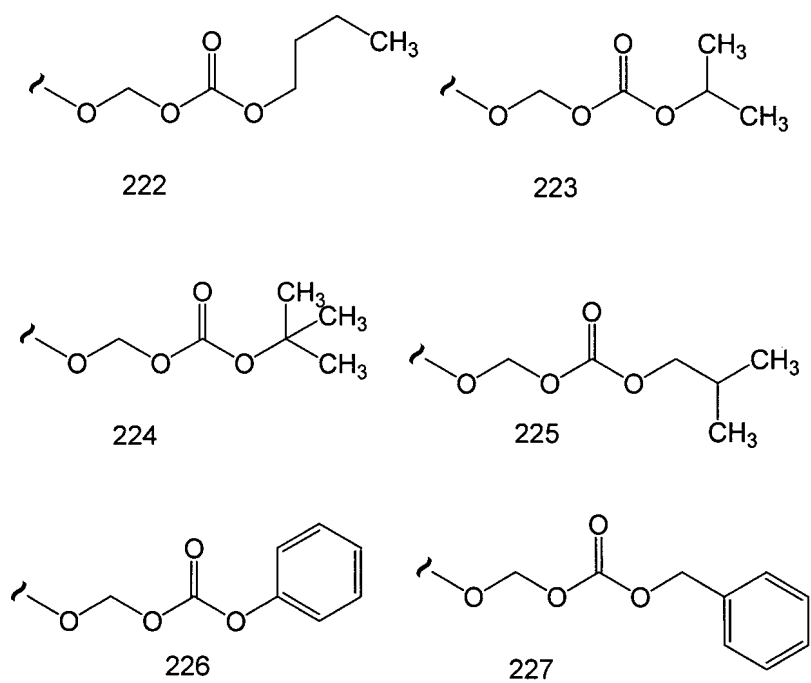


Tabla 20.35

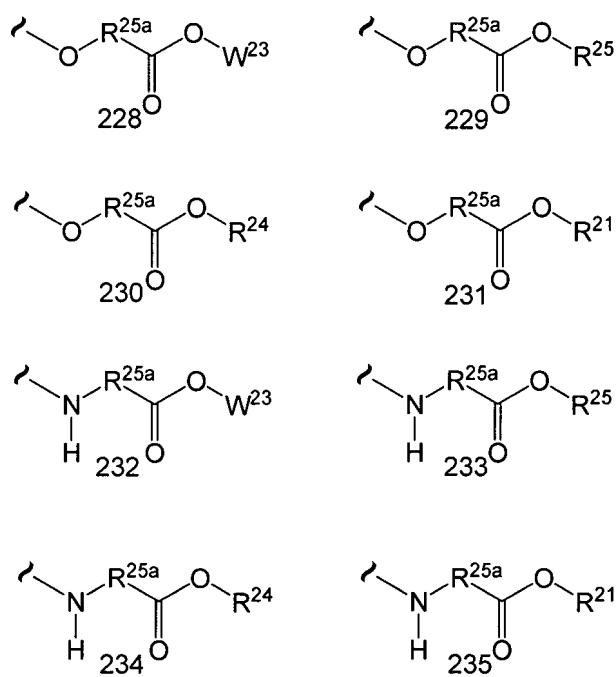


Tabla 20.36

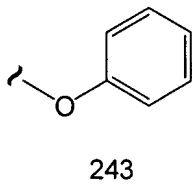
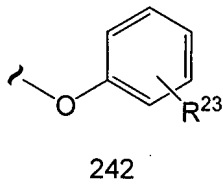
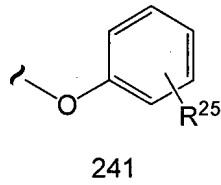
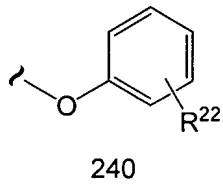
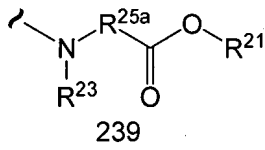
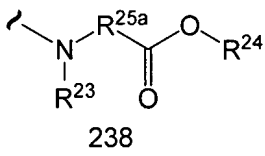
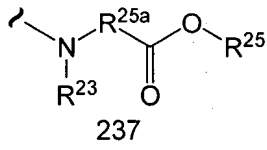
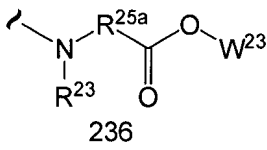


Tabla 20.37

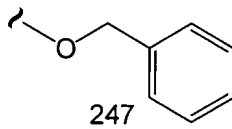
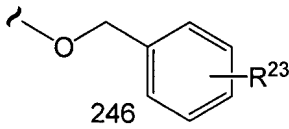
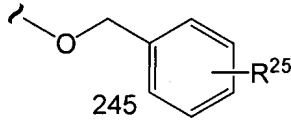
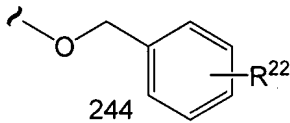
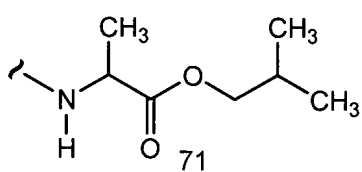
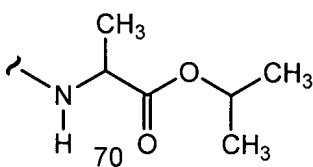
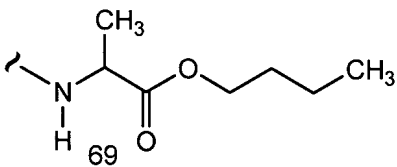
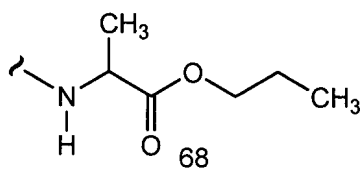
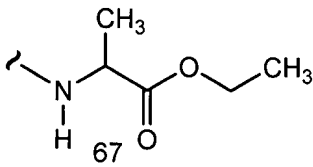
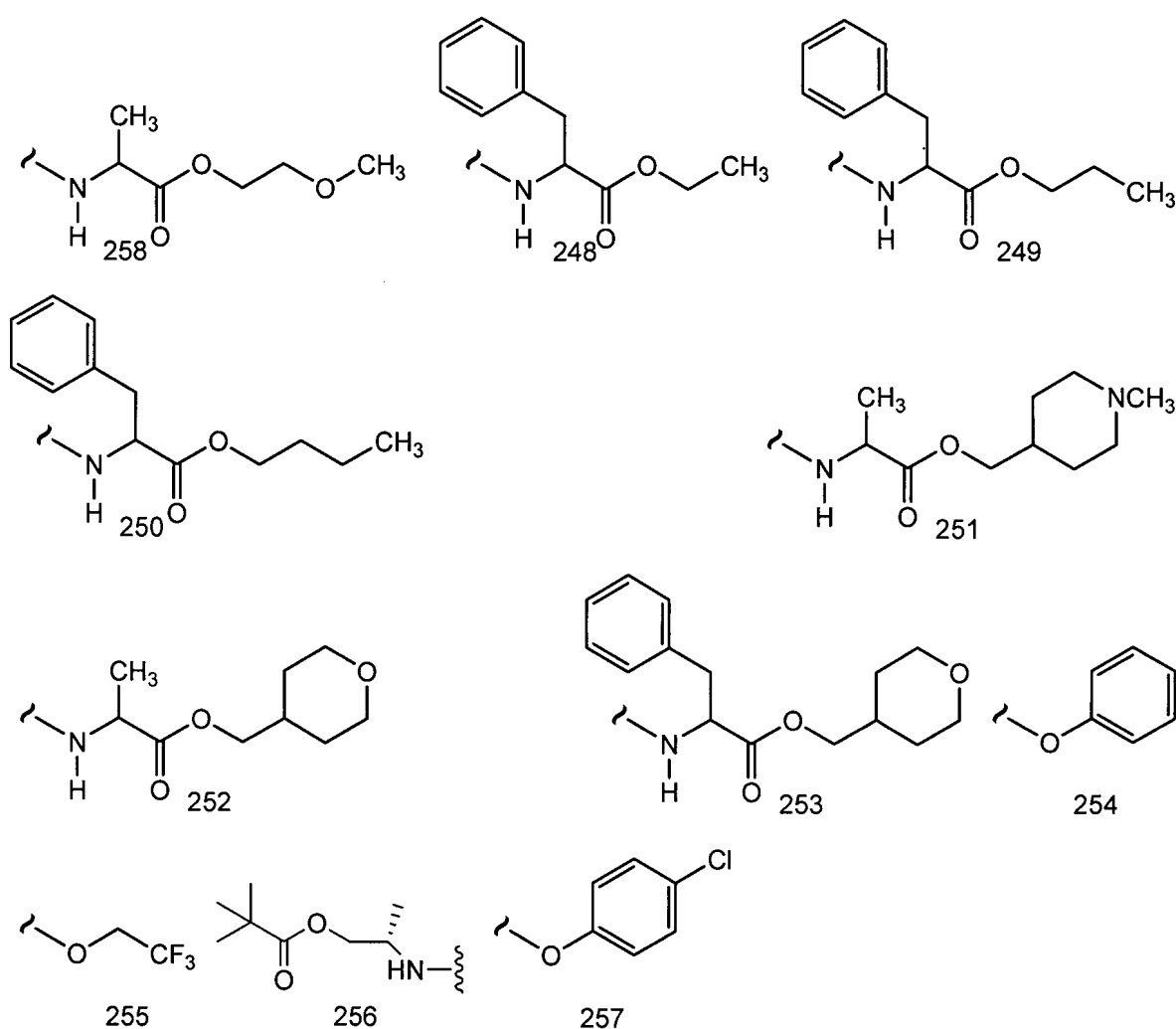
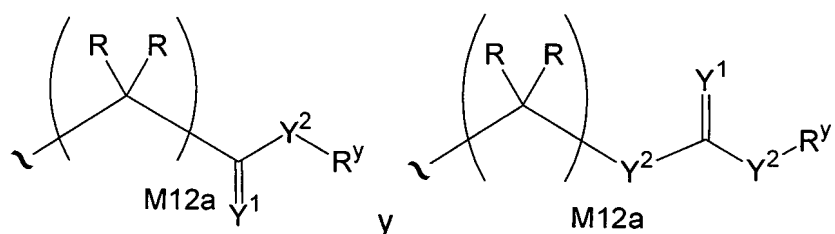


Tabla 30.1





Las modalidades de R^x incluyen ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas y grupos urea:



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 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 naftalenesulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido bencenesulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanesulfónico, 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 zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

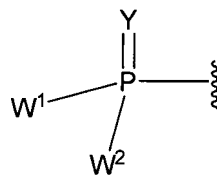
Los compuestos de la invención, ejemplificados por las Fórmulas I-IV pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. 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 entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuesto de las Fórmulas I-IV pueden tener un



átomo de fósforo quiral cuando R^7 es y W^1 y W^2 son diferentes. Cuando al menos uno de ya sea W^1 o W^2 también tiene un centro quiral, por ejemplo con W^1 o W^2 es un éster de α -aminoácido de origen natural, quiral, unido por nitrógeno, entonces el compuesto de las Fórmulas I-IV existirá como diastereómeros porque hay dos centros de quiralidad en la molécula. Todos dichos diastereómeros y sus usos descritos en la presente están comprendidos

por la presente invención. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución como la electroforesis, cristalización y/o cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes atributos físicos tales como, de modo no taxativo, solubilidad, estabilidades y cristalinidad químicas y también pueden tener diferentes propiedades biológicas tales como, de modo no taxativo, estabilidad enzimática, absorción y estabilidad metabólica.

“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 quiral o sus 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 se describe un compuesto 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 eneaminos para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todos sus posibles formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de la invención.

Métodos para inhibir una polimerasa del *Paramyxoviridae*

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad de la polimerasa del *Paramyxoviridae* que comprenden la etapa de tratar una muestra que se sospeche que contenga *Paramyxoviridae* con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa del *Paramyxoviridae*, 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 *Paramyxoviridae* que tenga una geometría única para la polimerasa del *Paramyxoviridae*. Las composiciones que se unen a la polimerasa del *Paramyxoviridae* pueden unirse con diversos grados de reversibilidad. 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 *Paramyxoviridae*. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar la polimerasa del *Paramyxoviridae* en una muestra que se sospeche que contenga polimerasa de *Paramyxoviridae*, que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospeche que contenga polimerasa del *Paramyxoviridae* con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador y observar el efecto de la muestra en la actividad del marcador. Los marcadores adecuados 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 *Paramyxoviridae* 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 produce polimerasa del *Paramyxoviridae*, con frecuencia un organismo patógeno tal como un virus *Paramyxoviridae*. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de agua/solvente orgánicas. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

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 *Paramyxoviridae* puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detectar la actividad de la polimerasa del *Paramyxoviridae*. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad de la polimerasa del *Paramyxoviridae*. 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 *Paramyxoviridae* incluyen el virus *Paramyxoviridae*. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Paramyxoviridae* en animales o en el

hombre.

Sin embargo, al analizar los compuestos capaces de inhibir los virus *Paramyxoviridae*, debería tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no correlacionarse con ensayos de cultivo de células. Por lo tanto, la principal herramienta de análisis debería ser un ensayo basado en células.

Detección de inhibidores de la polimerasa del *Paramyxoviridae*

Las composiciones de la invención se analizan para detectar la actividad inhibitoria contra la polimerasa del *Paramyxoviridae* mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad de las enzimas. Dentro del contexto de la invención, típicamente, las composiciones primero se analizan para detectar la inhibición de polimerasa del *Paramyxoviridae in vitro* y luego se analizan 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 y preferentemente menos de alrededor de 1×10^{-7} 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 y excipientes convencionales, 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, hidroxialquilmethylcelulosa,

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 este y, de manera opcional, otros ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales que se describen en la presente. El 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 estos.

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 predeterminada 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 del ingrediente activo en una máquina adecuada 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 allí.

Para las infecciones oculares u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica 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 propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de estos. 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 llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada 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 de alquilo mono- o dibásicos, de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada 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 parafina blanca suave y/o 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 utiliza 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 pretendidas 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 saborizantes, 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 de tiempo más largo. 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 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 los 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 estar 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 estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril

acuosa u oleaginosa. 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 se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se pueden utilizar 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 el material portador para producir una forma de dosificación unitaria variará según el hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto por una cantidad apropiada y conveniente de un material portador que puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles 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 en dichas formulaciones se encuentra presente 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 comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, a menudo sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un 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 salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo 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 *Paramyxoviridae* como se describe a continuación.

En otro aspecto, la invención es una composición inhalable compatible fisiológicamente, no irritante, segura, eficaz y novedosa que comprende un compuesto de Fórmula I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este, adecuados para tratar infecciones por *Paramyxoviridae* y bronquiolitis potencialmente asociada. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales ácidas inorgánicas incluyendo sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferentemente, la formulación inhalable se administra en el espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre alrededor de 1 y alrededor de 5 μm . Preferentemente, el compuesto de Fórmula I-IV se formula para administración en aerosol utilizando un nebulizador, inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) o inhalador de polvo seco (DPI).

Ejemplos no taxativos de nebulizadores incluyen, nebulizadores de atomización, a chorro, ultrasónicos, presurizados, de placa porosa con vibración o

equivalentes, incluyendo aquellos nebulizadores que utilizan tecnología de administración por aerosol adaptativa (Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Compl 1, S1-S10). Un nebulizador a chorro utiliza presión de aire para dividir una solución líquida en gotas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que divide un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución bajo presión a través de pequeños poros para generar gotas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa con vibración utiliza vibración rápida para dividir una corriente de líquido en tamaños de gotas apropiados.

En una modalidad preferida, la formulación para la nebulización se administra en el espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con una MMAD predominantemente entre alrededor de 1 μm y alrededor de 5 μm utilizando un nebulizador capaz de aerosolizar la formulación del compuesto de Fórmula I-IV en partículas de la MMAD requerida. Para que sea óptimamente terapéuticamente eficaz y para evitar efectos secundarios de las vías respiratorias superiores y sistémicos, la mayoría de las partículas aerosolizadas no deberían tener una MMAD mayor que alrededor de 5 μm . Si un aerosol contiene una gran cantidad de partículas con una MMAD mayor que 5 μm las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores disminuyendo la cantidad de fármaco administrado al sitio de inflamación y broncoconstricción en las vías respiratorias inferiores. Si la MMAD del aerosol es menor que alrededor de 1 μm , entonces las partículas tienen una tendencia a mantenerse suspendidas en el aire inhalado y se exhalan posteriormente durante la exhalación.

Cuando se formula y administra de acuerdo con el método de la invención, la formulación de aerosol para nebulización administra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I-IV al sitio de la infección por *Paramyxoviridae* suficiente para tratar la infección por *Paramyxoviridae*. La cantidad de fármaco administrada debe ajustarse para que refleje la eficacia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I-IV. En una modalidad preferida, una combinación de la formulación de aerosol acuosa con el nebulizador atomizador, a chorro, presurizado, de placa porosa con vibración o ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, alrededor de, al menos, 20, hasta alrededor de 90%, típicamente alrededor de 70% de administración de la dosis administrada del compuesto de Fórmula I-IV en las vías respiratorias. En

una modalidad preferida, se administra al menos alrededor de 30 a alrededor de 50% del compuesto activo. Más preferentemente, se administra alrededor de 70 a alrededor de 90% del compuesto activo.

En otra modalidad de la presente invención, un compuesto de Fórmula I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como un polvo seco inhalable. Los compuestos de la invención se administran de forma endobronquial como una formulación de polvo seco para administrar de forma eficaz partículas finas del compuesto en el espacio endobronquial utilizando polvo seco o inhaladores de dosis medida. Para la administración mediante DPI, el compuesto de Fórmula I-IV se procesa en partículas con, predominantemente, una MMAD entre alrededor de 1 μm y alrededor de 5 μm mediante molienda de secado por atomización, procesamiento de fluido crítico o precipitación de solución. Los dispositivos de molienda de medio, molienda a chorro y secado por atomización y procedimientos capaces de producir tamaños de partículas con una MMAD de entre alrededor de 1 μm y alrededor de 5 μm son conocidos en la técnica. En una modalidad, se agregan excipientes al compuesto de Fórmula I-IV antes de procesarlo en partículas de los tamaños requeridos. En otra modalidad, se mezclan excipientes con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas de fármaco, por ejemplo utilizando lactosa como un excipiente.

Las determinaciones de tamaño de partícula se realizan utilizando dispositivos conocidos en la técnica. Por ejemplo un impactador de cascada Anderson de múltiples etapas u otro método adecuado tal como los que se citan específicamente dentro del capítulo 601 de la farmacopea estadounidense como que caracterizan dispositivos para aerosoles dentro de los inhaladores de dosis medida y polvo seco.

En otra modalidad preferida, un compuesto de Fórmula I-IV se administra como un polvo seco utilizando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión de polvo seco. Ejemplos no taxativos de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los descritos en los documentos US5,458,135; US5,740,794; US5775320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 y US5,388,572. Hay dos diseños principales de

inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medición en el cual un depósito para el fármaco está colocado dentro del dispositivo y el paciente agrega una dosis del fármaco en la cámara del inhalador. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el cual cada dosis individual fue fabricada en un contenedor separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en pequeñas partículas de MMAD desde 1 μm y alrededor de 5 μm y a menudo involucra la co-formulación con partículas excipientes más grandes tales como, de modo no taxativo, lactosa. El polvo del fármaco se coloca en la cámara de inhalación (mediante dispositivo medidor o ruptura de una dosificación medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo hacia fuera del dispositivo y hacia la cavidad oral. Las características de flujo no laminar del circuito del polvo causan que los agregados excipientes del fármaco se descompongan y la masa de grandes partículas excipientes causa su impactación en el fondo de la garganta mientras que las partículas de fármaco más pequeñas se depositan en la profundidad de los pulmones. En modalidades preferidas, un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como un polvo seco utilizando cualquiera de los dos tipos de inhalador de polvo seco como se describe en la presente, donde la MMAD del polvo seco, sin considerar los excipientes, se encuentra predominantemente en el intervalo de 1 μm a alrededor de 5 μm .

En otra modalidad preferida, un compuesto de Fórmula I-IV se administra como un polvo seco utilizando un inhalador de dosis medida. Ejemplos no taxativos de inhaladores y dispositivos de dosis medida incluyen los descritos en los documentos US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 y US6,116,234. En modalidades preferidas, un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como un polvo seco utilizando un inhalador de dosis medida donde la MMAD del polvo seco, sin considerar los excipientes, se encuentra predominantemente en el intervalo de alrededor de 1-5 μm .

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los 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 tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor; 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 selladas y frascos, y se pueden almacenar en condiciones de 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 vírica activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico utilizando 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 que se prefiere para un ser 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 dosificarse oralmente.

Terapia combinada

Las composiciones de la invención son también utilizadas en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de infecciones por el virus *Paramyxoviridae*, preferentemente, el otro agente terapéutico está activo contra las infecciones por el virus *Paramyxoviridae*, particularmente infecciones por el virus sincitial respiratorio y/o infecciones por el virus de la parainfluenza. Ejemplos

no taxativos de estos otros agentes terapéuticos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam[®]), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771 y mezclas de estos.

Muchas de las infecciones por el virus *Paramyxoviridae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, pueden utilizarse agentes terapéuticos activos adicionales para tratar síntomas y secuelas respiratorias de la infección en combinación con los compuestos de la Fórmula I-IV. Los agentes adicionales se administran preferentemente de forma oral o por inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de la Fórmula I-IV para el tratamiento de infecciones respiratorias virales incluyen, de modo no taxativo, broncodilatadores y corticosteroides.

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como terapia para tratar el asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción todavía no se entiende completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias de glucocorticoides orales están asociadas con profundos efectos secundarios no deseados tales como obesidad central, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ma edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroideos directamente en el sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalables (ICS) han sido desarrollados para mitigar los efectos adversos graves de los esteroides orales. Ejemplos no taxativos de corticosteroides que pueden utilizarse en combinaciones con los compuestos de Fórmula I-IV son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisonea, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetona de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetona de fluocinolona, flunisolida, fluocortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Otros agentes antiinflamatorios que funcionan a través de mecanismos de cascada antiinflamatoria también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Aplicar “moduladores de transducción de señal antiinflamatorios” (denominados en este texto AISTM), como inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo específicos para PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores del factor de transcripción (por ejemplo, bloqueando NFκB a través de la inhibición de IKK) o inhibidores de la cinasa (por ejemplo, bloqueando P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para suprimir la inflamación mientras que estas pequeñas moléculas se dirigen a una cantidad limitada de vías intracelulares comunes - esas vías de transducción de señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica anti-inflamatoria (véase la reseña de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no taxativos incluyen: (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de la cinasa P38 Map ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorormetoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida del ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolin-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metansulfinil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); éster de 2-dietilamino-etilo del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexanecarboxílico (profármaco de éster de 2-dietil-etilo de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas de los adrenoreceptores β₂ inhalables tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de Fórmula I-IV también son combinaciones adecuadas, pero no taxativas, útiles para el tratamiento de infecciones respiratorias virales.

Las combinaciones de broncodilatadores agonistas de los adrenoreceptores β_2 inhalables tales como formoterol o salmeterol con ICS también se utilizan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estas combinaciones de ICS y agonistas de los adrenoreceptores β_2 junto con los compuestos de Fórmula I-IV también son combinaciones adecuadas, pero no taxativas, útiles para el tratamiento de infecciones respiratorias virales.

Para el tratamiento o profilaxis de broncoconstricción pulmonar, los anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula I-IV para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, de modo no taxativo, antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en COPD (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (ipratropio-N,N-dietilglicinato); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Solifenacina); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 2-hidroximetil-4-metansulfinil-2-fenil-butírico (Rovatropato); 2-{1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (tiotropio-N,N-dietilglicinato); éster de 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenilo del ácido dimetilamino-acético (tolterodin-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (aclidinio-N,N-dietilglicinato); o éster de 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-ilo del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.

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

La solución salina hipertónica nebulizada se utiliza para mejorar la depuración inmediata y a largo plazo de las vías respiratorias pequeñas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Los compuestos de Fórmula I-IV también pueden combinarse con la solución salina hipertónica nebulizada particularmente cuando la infección por virus *Paramyxoviridae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de Fórmula I-IV con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales discutidos anteriormente. En un aspecto preferido, se utiliza solución salina hipertónica nebulizada a alrededor del 3%.

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 coadministración 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 los uno o más agentes terapéuticos activos estén ambos presentes en el organismo del paciente.

La coadministración 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 con segundos, minutos u horas de diferencia 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 adicionales. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales 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 efecto "sinérgico", 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 ingredientes 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 *Paramyxoviridae* en una célula, los cuales comprenden: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un

compuesto de Fórmula I-IV; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este, donde la polimerasa del *Paramyxoviridae* se inhibe.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del *Paramyxoviridae* en una célula, los cuales comprenden: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico activo adicional, donde se inhibe la polimerasa del *Paramyxoviridae*.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del *Paramyxoviridae* en una célula, los cuales comprenden: poner en contacto una célula infectada con virus *Paramyxoviridae* con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar la infección por virus *Paramyxoviridae* en un paciente, los cuales comprenden: administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar la infección por virus *Paramyxoviridae* en un paciente, los cuales comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico activo adicional, donde se inhibe la polimerasa del *Paramyxoviridae*.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar la infección por virus *Paramyxoviridae* en un paciente, el cual comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

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 período de tiempo suficiente como para proporcionar un producto metabólico de este. 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 debido a que 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 encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibitoria de la polimerasa del VHC por sí mismos.

Las recetas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sucedáneas son conocidos. 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 original en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico o dentro de células en general.

Ejemplos

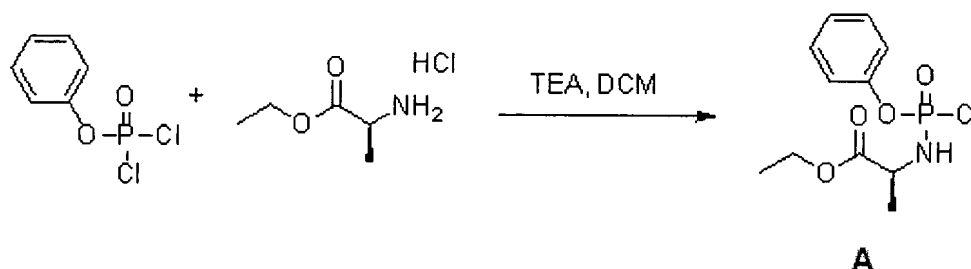
Se utilizan determinadas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serán comprendidos por los expertos en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

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	carbonildiimidazol
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 monometoxitritilo
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
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón posteriores de tetrametilsilano

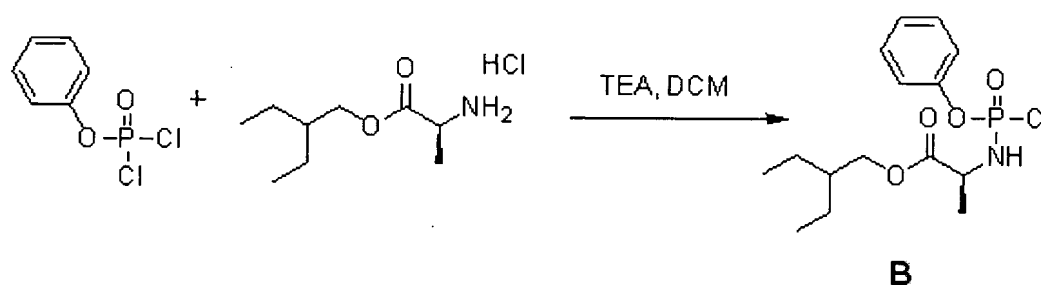
Preparación de compuestos

(2S)-etil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato A)

Se disolvió sal de clorhidrato de éster de etil alanina (1.69 g, 11 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y la mezcla se agitó con enfriamiento hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ en $\text{N}_2(\text{g})$. Se agregó diclorofosfato de fenilo (1.49 mL, 10 mmol) seguido por la adición gota a gota de Et_3N durante 10 min. Luego, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 12 h. Se agregó Et_2O anhidro (50 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido que se formó se quitó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el intermedio **A** (1.13 g, 39%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.397.27 (m, 5H), 4.27 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).

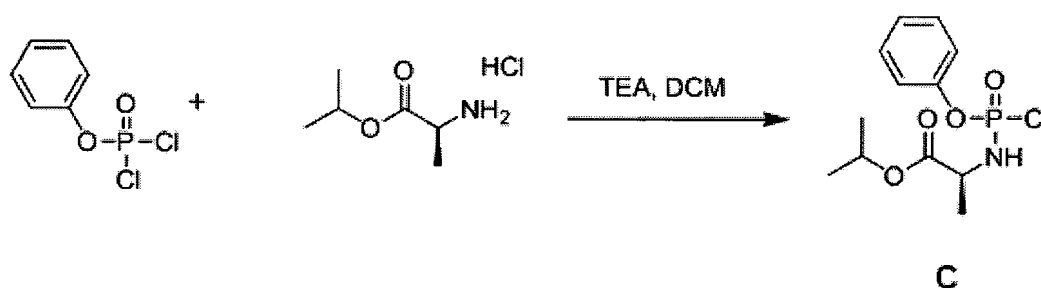
^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 7.8.

(2S)-2-etilbutil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato B)

El éster de clorofosforamidato de 2-etilbutilo alanina **B** se preparó utilizando el mismo procedimiento que para el cloridato **A** excepto que se substituyó

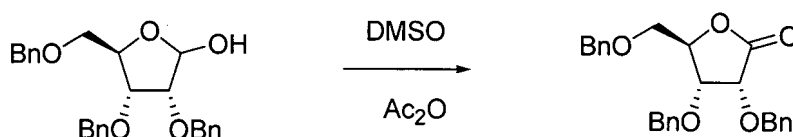
el éster de 2-etilbutilo alanina por el éster de etil alanina. El material se utiliza en bruto en la siguiente reacción. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal de LCMS requerida.

(2S)-isopropil-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Cloridato C)



El Ester de clorofosforamidato de isopropil alanina **C** se preparó utilizando el mismo procedimiento que para el cloridato **A** excepto que se sustituyó el éster de isopropil alanina por el éster de etil alanina. El material se utiliza en bruto en la siguiente reacción. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal de LCMS requerida.

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 1)

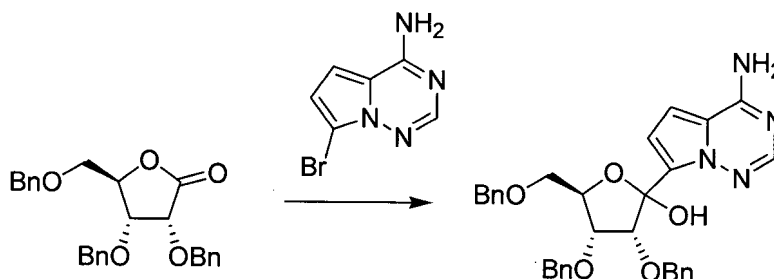


El lactol comercialmente disponible (10 g, 23.8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 mL) en N₂(g). Se agregó Ac₂O (20 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O helada (500 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 x 200 mL). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para proporcionar la lactona (9.55 g, 96%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30-7.34 (m, 13H), 7.19-7.21 (m, 2H), 4.55-4.72 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H).

LCMS *m/z* 436.1 [M+H₂O], 435.2 [M+OH]⁻ Tr = 2.82 min

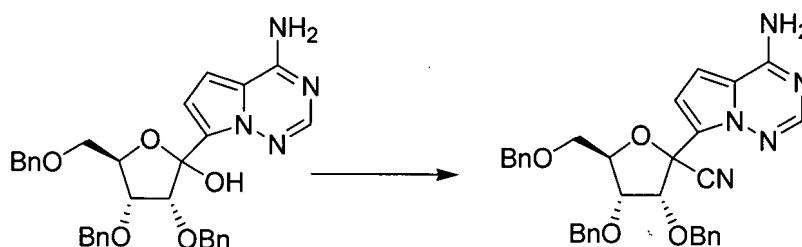
HPLC Tr = 4.59 [2-98% ACN en H₂) durante 5 min a flujo de 2ml/min.



El bromopirazol (preparado de acuerdo con el documento WO2009/132135) (0.5 g, 2.4 mmol) se suspendió en THF anhidro (10 mL) en N₂(g). La suspensión se agitó y se agregó TMSCl (0.67 mL, 5.28 mmol). La

mezcla se agitó durante 20 min. a TA y después se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de este tiempo se agregó lentamente una solución de nBuLi (6 mL, 1.6 N en hexanos, 9.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se agregó la lactona (1 g, 2.4 mmol) mediante jeringa. Cuando la reacción estaba completa según se midió mediante LCMS, se agregó AcOH para inactivar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 y H_2O (100 mL, 1:1). La capa orgánica se separó y se lavó con H_2O (50 mL). Luego la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el producto como una mezcla 1:1 de anómeros (345 mg, 26% de rendimiento).

LCMS m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]$.

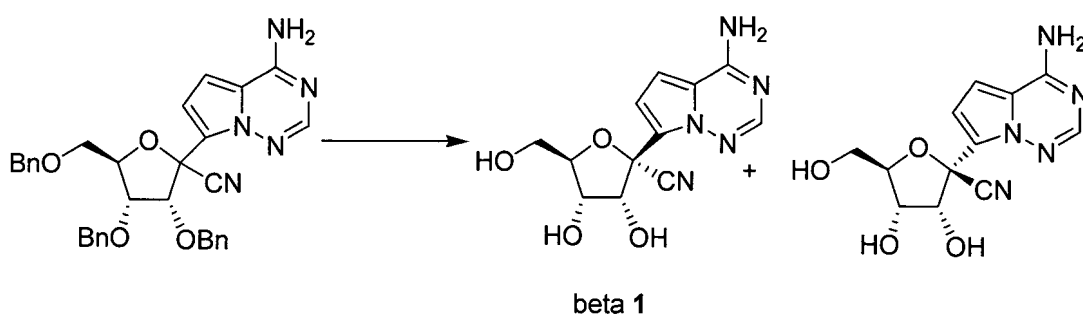


Se disolvió el nucleósido de hidroxilo (1.1 g, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) y la solución se agitó con agitación hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $\text{N}_2(\text{g})$. Se agregó TMSCN (0.931 mL, 7 mmol) y la mezcla se agitó por 10 min adicionales. Se agregó lentamente TMSOTf (1.63 mL, 9.0 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (120 mL) y se agregó NaHCO_3 acuoso (120 mL) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se agitó por 10 min adicionales y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (150 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc y hexanos al 0-75% para proporcionar el nucleósido de tribencil ciano como una mezcla de anómeros. (0.9 g, 80%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.94 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.29-7.43 (m, 13H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.41 (bs, 2H), 5.10

(d, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 4.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5H), 4.314.85 (m, 7H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H).

LCMS m/z 562 [M+H].



Se disolvió el nucleósido de tribencil ciano (70 mg, 0,124 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) y se enfrió hasta -78°C en $\text{N}_2(\text{g})$. Se agregó una solución de BCl_3 (1N en CH_2Cl_2 , 0.506 mL, 0.506 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. a -78°C . Cuando la reacción estaba completa según LC/MS, se agregó MeOH para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa C18, eluyendo durante 5 min con H_2O (TFA al 0.1 %), seguido por una gradiente de MeCN al 0-70% en H_2O (TFA al 0.1 %) durante 35 min, para eluir el anómero α (20 mg, 37%) y el anómero β 1 (20 mg, 37%).

(anómero α)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H).

(anómero β)

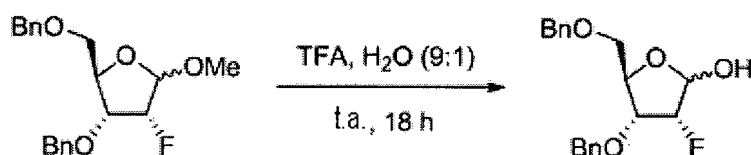
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.80-8.00 (br s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48-3.64 (m, 2H).

LCMS m/z 292.2 [M+H], 290.0 [M-H]. Tr= 0.35 min.

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4

HPLC Tr = 1.32 min

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 2)

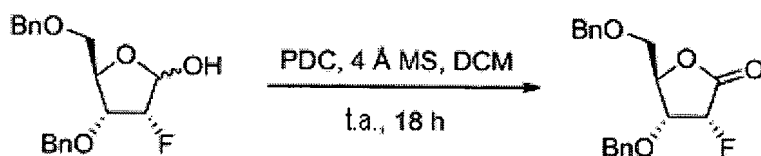


2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa. Se trató 1'-metoxi-2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa (1.0 g, 2.88 mmol) en TFA (13.5 mL) con H₂O (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se trató con NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna de 80 g SiO₂ Combiflash HP Gold) eluyendo con EtOAc al 0–100% EtOAc en hexanos para proporcionar 2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa (695 mg, 72%) como un sólido blanco: *R_f* = 0.52 (EtOAc al 25% en hexanos);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 10H), 5.35 (m, 1H), 4.68–4.29 (m, 7H), 3.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H).

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ –207 (m), –211 (m).

LCMS *m/z* 350 [M+H₂O].



(3R, 4R, 5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona. Se disolvió 2-desoxi-2-fluoro-4, 5-O,O-dibencil-D-arabinosa (4.3 g, 12.8 mmol) en CH₂Cl₂ (85 mL) se trató con 4 Å MS (10 g) y dicromato de piridinio (14.4

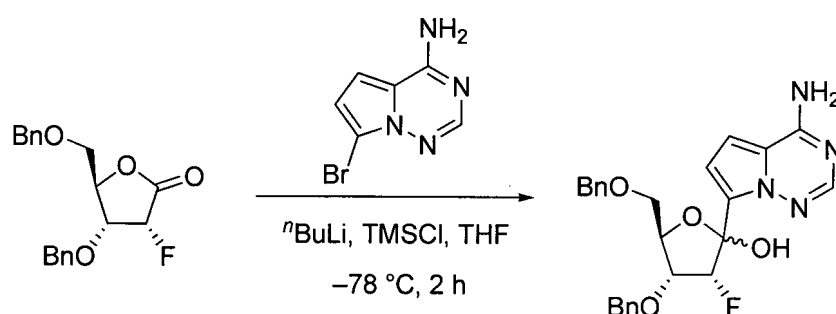
g, 38.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El eluyente se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna de 120 g SiO₂ HP Gold Combiflash) eluyendo con EtOAc al 0–100% en hexanos para proporcionar (3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3*H*)-ona como un aceite transparente (3.5 g, 83%): *R*_f = 0.25 (EtOAc al 25% en hexanos);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 10H), 5.45 (dd, *J* = 49, 5.7, Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (m, 4 H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 15.3, 10.2 Hz, 2H).

¹⁹F NMR (282,2 MHz, CDCl₃) δ -216.

LCMS *m/z* 348 [M+H₂O].

HPLC (gradiente MeCN–H₂O al 6–98%, modificador TFA al 0.05%) *t*_R = 5.29 min. Phenomenex Synergi 4 m Hydro-RP 80 A, 50 × 4.60 mm, 4 micrones; velocidad de flujo 2 mL/min



(3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol. 7-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]-triazin-4-amina (68 mg, 0.319 mmol) en THF (1.4 mL) se trató con TMSCl (89 µL, 0.703 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se enfrió hasta –78 °C y se trató con *n*BuLi (1.0 M en hexanos, 1.09 mL, 1.09 mmol). La solución se agitó durante 30 min y luego se trató con (3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3*H*)-ona (106 mg, 0.319 mmol) gota a gota en THF (1.4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se agregó AcOH (83 µL, 1.44 mmol) en THF (1.0 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se calentó hasta TA y

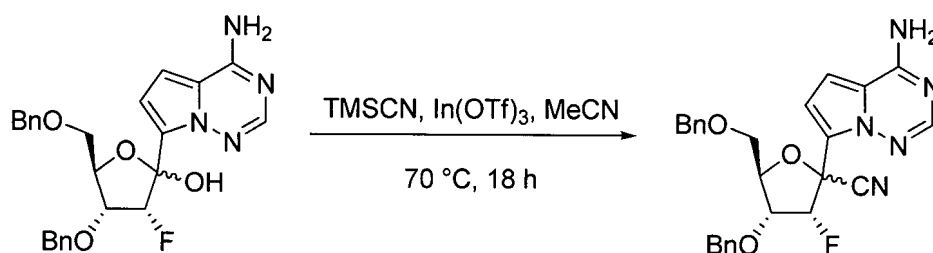
luego se concentró a presión reducida. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución de NaCl saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g SiO_2 HP Gold Combiflash) eluyendo con EtOAc al 0–100% en hexanos seguido de un gradiente al 0–100% de (MeOH al 20% en EtOAc) en EtOAc para proporcionar (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol como un sólido blanco (68 mg, 44%, mezcla 60/40 de isómeros α/β). R_f = 0.32 (EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (m, 6H), 4.71 (m, 2H).

^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) δ -211 (m).

LCMS m/z 465 [M+H].

HPLC (gradiente MeCN– H_2O al 6–98%, modificador TFA al 0.05%) t_R = 4.37 min. (isómero α), 4.54 min. (isómero β).



(3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo: Se disolvió (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (195 mg, 0.42 mmol) en MeCN (1.4 mL) se trató con TMSCN (336 μL , 2.52 mmol) y $\text{In}(\text{OTf})_3$ (708 mg, 1.26 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con solución de NaHCO_3 saturada (20 gotas), luego se calentó hasta TA y se diluyó con EtOAc (100 mL) y H_2O (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con solución de NaCl saturada (50 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró a presión

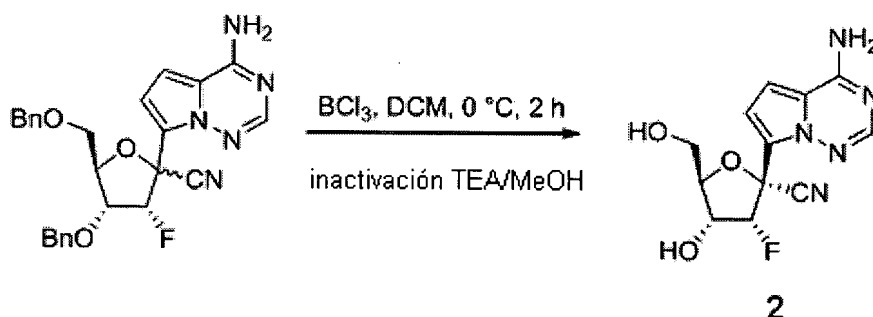
reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g SiO₂ HP Gold Combiflash) eluyendo con EtOAc al 0–100% en hexanos para proporcionar (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo como un sólido blanco (110 mg, 55%, mezcla 60/40 de isómeros α/β). Datos de ambos isómeros: R_f = 0.53 (EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 52, 3.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 53, 4.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 7H), 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 2H).

¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -196 (m), -203 (m).

LCMS m/z 474 [M+H].

HPLC (gradiente MeCN–H₂O al 6–98%, modificador TFA al 0.05%) t_R = 4.98 min.



(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (2) Se disolvió (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo (110 mg, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se trató con BCl₃ (1.0 M en CH₂Cl₂, 766 μ L, 0.77 mmol) y se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se enfrió hasta –78 °C y se trató con Et₃N (340 μ L, 2.44 mmol) seguido por MeOH (2 mL) antes de dejar que se caliente hasta TA. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se co-evaporó con MeOH (3 x 5 mL). Luego el residuo se suspendió en H₂O

(5 mL) y se trató con NaHCO_3 (1 g). La solución se agitó durante 10 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se filtró y se lavó con MeOH (3×10 mL) en un embudo de vidrio poroso (grueso) y el eluyente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (gradiente de MeCN al 6–98% en H_2O con modificador TFA al 0.05%) para proporcionar (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo **2** como un sólido blanco (16.8 mg, 25%) y el isómero α .

Datos para el isómero β : $R_f = 0.13$ (MeOH al 10% en EtOAc).

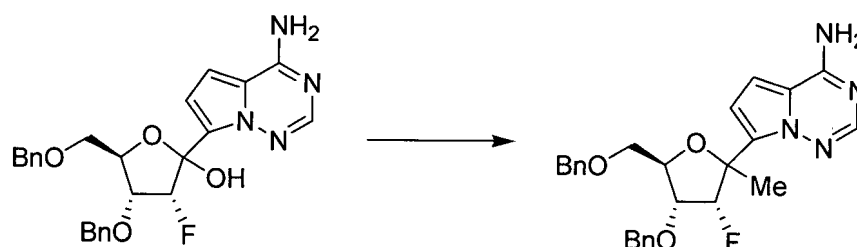
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) δ -197 (m).

LCMS m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]$.

HPLC (gradiente MeCN– H_2O al 2–98%, modificador TFA al 0.05%) $t_R = 1.49$ min.

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ol (Compuesto 3)



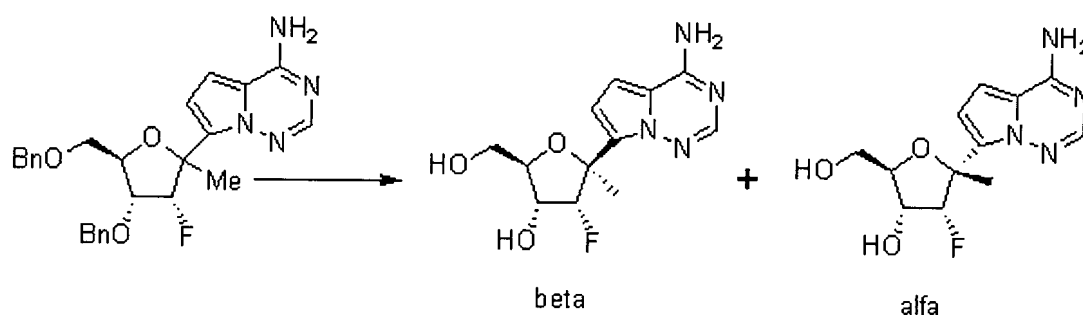
El nucleósido de partida (preparado como se describe en la síntesis del compuesto **2**) (0.355 g, 0.765 mmol) se disolvió en THF anhidro (35 mL) y se enfrió hasta 0°C con agitación en $\text{N}_2(\text{g})$. Se agregó una solución de cloruro de metil magnesio (2 mL, 6 mmol) (3N en THF) y la mezcla resultante se agregó

durante la noche. Se agregó ácido acético (7 mmol) para inactivar la reacción y luego los solventes se quitaron mediante rotatorio a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 y la solución se sometió a un tapón de gel de sílice para aislar el producto (0.355 g) como una mezcla bruta. LC/MS (m/z : 480, M^+). El material bruto se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y se colocó en $\text{N}_2(\text{g})$. La solución se agitó y se trató con ácido metanosulfónico (0.2 mL, 2.74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y luego se inactivó mediante la adición de Et_3N (3.5 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice para proporcionar el nucleósido sustituido con metilo (0.174 g, 0.377 mmol, 44% de rendimiento) como una mezcla 4:1 de anómeros beta y alfa respectivamente.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) anómero principal δ 7.87 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 10 H), 6.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H), 5.53 (dd, $J = 55, 3.3$ Hz, 1H), 4.42-4.75 (m, 4H), 4.19-4.26 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 3H), 1.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) anómero principal δ -207 (m, 1F)

LCMS m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]$.



3

El material nucleósido bencilado (0.134 g, 0.290 mmol), catalizador Degussa (0.268 g) y AcOH (30 mL) se mezclaron. La atmósfera de reacción se cargó con H_2 (g) y la reacción se agitó durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de H_2O y se sometió a HPLC de fase inversa (columna C^{18} hidro RP) para aislar el anómero β 3 (0.086 g, 0.217 mmol, 57% de rendimiento).

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 54, 3.6 Hz, 1H), 3.97–4.10 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 4.2 Hz, 3H).

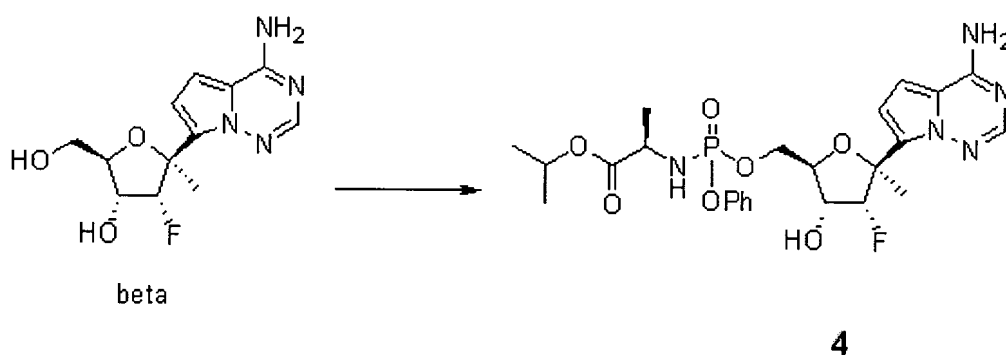
^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) δ -207 (m, 1F).

Una pequeña cantidad de anómero alfa se caracterizó de la siguiente forma.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.86 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 54, 3.9 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 26.1, 9.9, 3.6 Hz, 2H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.6, 4.8, 1H), 1.56 (s, 3H).

^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) δ -198 (dd, J = 54, 26 Hz, 1F).

(2R)-isopropil 2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato (Compuesto 4)



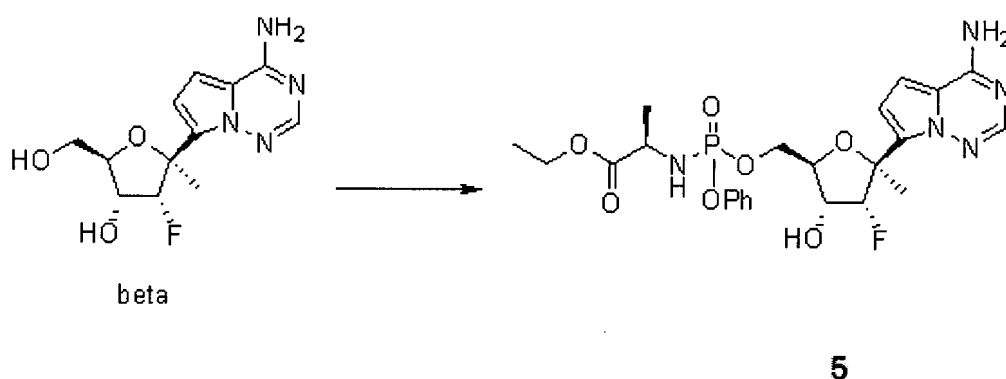
El nucleósido **3** (0.011 g, 0.04 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (2 mL) y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$ y se agregó 1-metilimidazol (0.320 mL, 5 mmol) seguido por el alanilmonoisopropilo, fosforocloridato de monofenol **C** (0.240 mL, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. a 0°C y luego se dejó calentar lentamente hasta TA mientras se monitoreaba mediante LC/MS. Cuando estaba completa según LCMS, la mezcla de reacción se trató con H_2O (5 mL) y luego se concentró a presión reducida. El

residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. Las fracciones del producto se recogieron y concentraron. El residuo se sometió a HPLC prep para proporcionar el monoamidato de isopropilo alanina **4** como una mezcla de isómeros (4.7 mg, 0.003 mmol, 6%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.17-7.44 (m, 5 H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.14 (br, s, 2H), 5.38 (dd, $J = 56, 3.3$ Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 3.86-4.46 (m, 6H), 3.58 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.18-1.34 (m, 9H)

LCMS m/z 552 $[\text{M}+\text{H}]$.

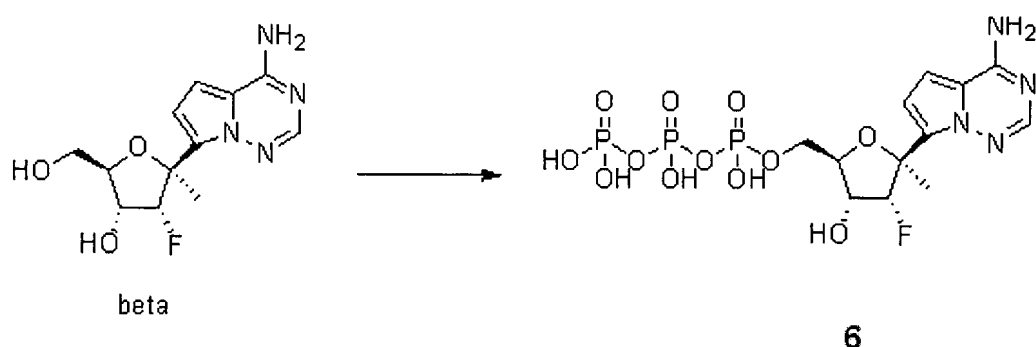
(2R)-etil 2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato
(Compuesto 5)



El nucleósido **3** (0.026 g, 0.092 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (2 mL) y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se agitó en N₂(g) y se agregó 1-metilimidazol (0.062 mL, 0.763 mmol) seguido por el cloridato **A** (0.160 g, 0.552 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. a 0°C y luego se dejó calentar lentamente hasta TA. Se agregó H₂O (5 mL) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. Las fracciones del producto se recogieron y concentraron. El producto bruto se eluyó utilizando de 0 a 100 porciento de EtOAc en hexanos. El producto bruto se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC prep para proporcionar **5** (2.0 mg, 4% de rendimiento).

LCMS *m/z* 538 [M+H].

Trifosfato de ((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 6)

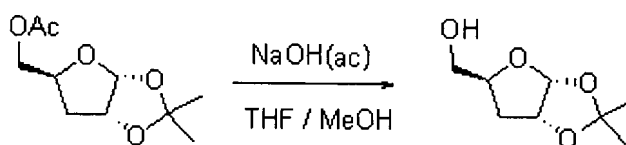


El nucleósido **3** (0.022 g, 0.056 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 mL) y se agitó en $N_2(g)$. Se agregó oxiclورو fosforoso (0.067 mL, 0.73 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. El monitoreo por columna de intercambio de iones analítica determinó el tiempo en el cual se formó > 80 por ciento del monofosfato. Se agregó una solución de tributilamina (0.44 mL, 1.85 mmol) y pirofosfato de trietilamono (0.327 g, 0.72 mmol) disuelta en DMF anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y luego se inactivó mediante la adición de solución de bicarbonato de trietilamonio 1N en H_2O (5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en H_2O . La solución se sometió a cromatografía de intercambio de iones para proporcionar el producto del título **6** (1.7 mg, 6% de rendimiento).

LCMS m/z 521 [M-H]. Tr = 0.41

HPLC intercambio de iones TR = 9.40 min

(2R,3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 7)

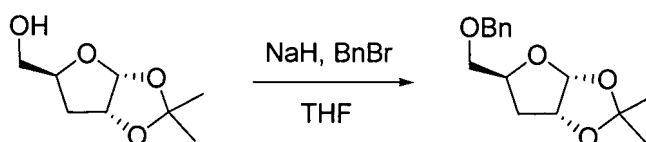


((3αR,5S,6αR)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanol

El material acetato (1.2 g, 5.5 mmol) (J. Org. Chem. 1985, 50, 3547, De Bernardo et ál.) se disolvió en una mezcla 1:1 MeOH y THF (10 mL). Se agregó

una solución 1N de NaOH(ac) (10mL) hasta que el pH llegó a 13. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se neutralizó a pH 8-9 mediante adición de AcOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 x 30mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar el producto deseado (866 mg, 90%).

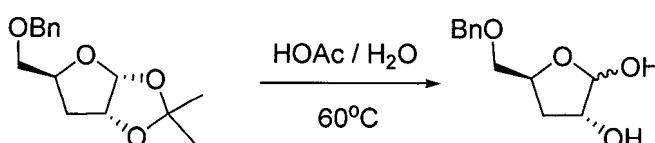
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.93-3.54 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).



(3αR,5S,6αR)-5-(benciloximetil)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-

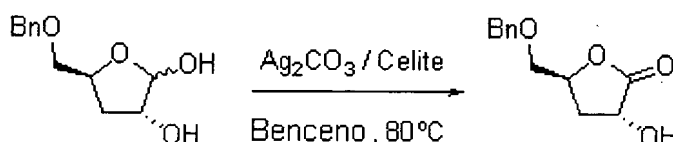
d][1,3]dioxol. Se disolvió hidruro de sodio (188 mg, 7.46 mmol) en THF anhidro (5 mL) y se agitó en N₂(g) a TA. El alcohol (866 mg, 4.97 mmol) se disolvió en THF anhidro (3 mL) y luego se agregó en porciones durante 5 min a la mezcla de hidruro de sodio. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y luego se agregó el bromuro de bencilo (892 μL, 7.46 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y luego se vertió en una mezcla de NaHCO₃ y EtOAc acuosos helados (30mL). La capa orgánica se separó y luego la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para proporcionar el producto de éter bencílico (912 mg, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 5.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).



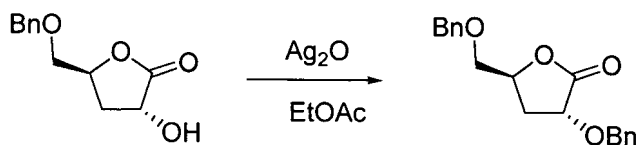
(3R,5S)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2,3-diol. El éter bencilico (910 mg, 3.44 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 AcOH y H₂O (20 mL) y se agitó a 60°C durante 7h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar el producto de diol (705 mg, 91%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.67-4.56 (m, 3H), 4.33 (m, 0.5H), 4.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H).



(3R,5S)-5-(benciloximetil)-3-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona. El diol (705 mg, 3.14 mmol) se disolvió en benceno (30 mL) y se trató con una mezcla de celite y carbonato de plata (3.46 g, 6.28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C en N₂(g) durante 2 horas. Luego la mezcla se enfrió hasta TA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar el producto de lactona (600 mg, 86%).

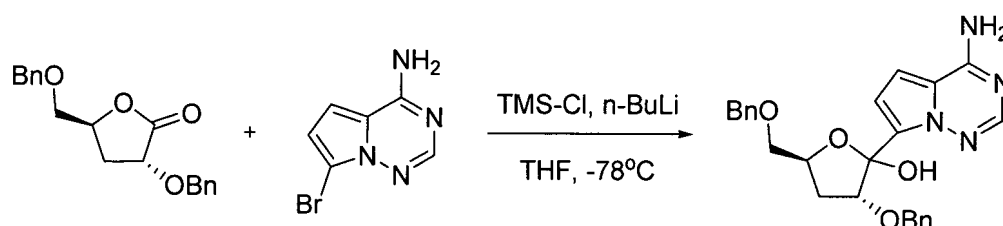
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 2H), 2.61-2.35 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H).



(3R,5S)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona. La lactona (600 mg, 2.7 mmol) se disolvió en EtOAc (30mL) y se trató con óxido de plata (626 mg, 2.7 mmol) seguido de bromuro de bencilo (387 µL, 3.24 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 50°C en N₂(g) durante 8 h. Luego se agregó óxido de plata adicional (300 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16h. Se agregaron bromuro de bencilo (50 ul) y óxidos de plata (150 mg)

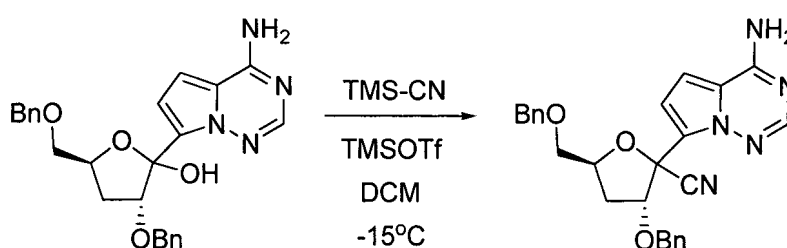
adicionales y la mezcla se agitó durante 8h adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexanos para proporcionar el producto del título (742 mg, 88%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 10H), 4.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H).



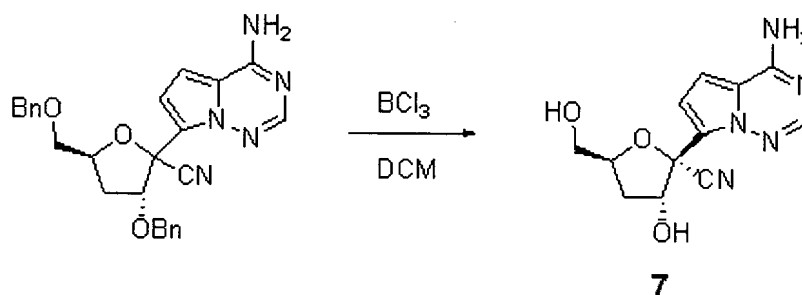
(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-(benzylideneoxy)-5-(benzylideneoximetil)-tetrahydrofuran-2-ol. La 7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (607 mg, 2.85 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 mL) y se agitó en Ar(g) a TA. Se agregó TMSCl (1.1 mL, 8.55 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2h. La reacción se concentró bajo presión reducida y luego se secó a alto vacío. El residuo se suspendió en THF (20 mL) y se agitó en Ar(g) a -78°C. Una solución de n-BuLi 2.5M en hexano (2.28 mL, 5.7 mmol) se agregó gota a gota durante 10 min. y la mezcla resultante se agitó durante 60 min. La lactona (742 mg, 2.37 mmol) disuelta en THF anhidro (7 mL) se agregó a la mezcla anterior durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2h. y luego se inactivó con AcOH hasta pH 5-6. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y luego se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con solución de NaHCO_3 saturada, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-80% en hexanos para proporcionar el producto del título (250 mg, 24%).

LCMS m/z 447.2 $[\text{M}+\text{H}]$, 445.1 $[\text{M}-\text{H}]$.



(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitirilo. El alcohol (250 mg, 0.56 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se agitó en Ar(g) a -15°C . Se agregó TMSCN (448 μL , 3.36 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó TMSOTf (466 μL , 2.58 mmol) gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante 90 min. a -15°C . Se agregaron TMSCN (224 μL , 3 eq.) y TMSOTf (202 μL , 2 eq.) adicionales y se continuó con la agitación durante 5 h. Se agregó solución acuosa saturada de NaHCO_3 para inactivar la reacción y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , solución saturada de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para proporcionar el producto del título (150 mg, 59%).

LCMS m/z 456.3 $[\text{M}+\text{H}]$, 454.1 $[\text{M}-\text{H}]$.



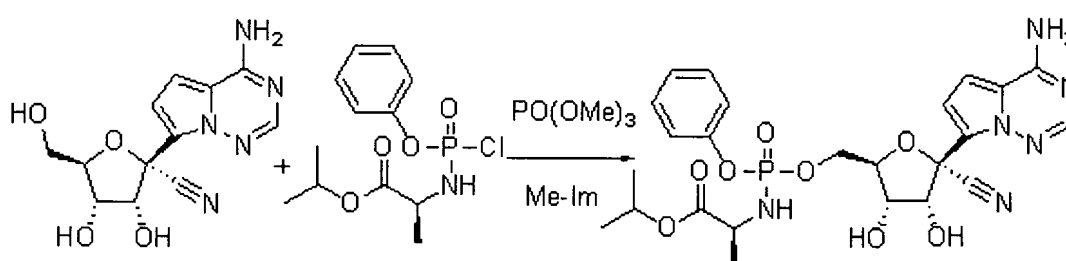
(2R,3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (7) El éter bencilico (150 mg, 0.329 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) y la mezcla se agitó en Ar(g) a -20°C . Una solución de BCl_3 1M en CH_2Cl_2 (724 μL , 0.724 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 2h. Se agregó BCl_3 1M en CH_2Cl_2 (724 μL , 0.724 mmol) adicional y se continuó agitando durante 2h. Luego la mezcla se enfrió hasta -78°C y se trató lentamente con una mezcla 2:1 de Et_3N y MeOH (3

mL). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se trató con MeOH (10 mL). La reacción se dejó calentar hasta TA y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en MeOH y se trató con NaHCO₃ sólido. La mezcla se agitó durante 5 min y luego el sólido se retiró por filtración. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado **7** (10 mg, 11%).

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.71 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 2.18 (m, 2H).

LCMS *m/z* 276.1 [M+H], 274.0 [M-H].

(2S)-isopropil 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)-fosforilamino)propanoato (Compuesto 8)



8

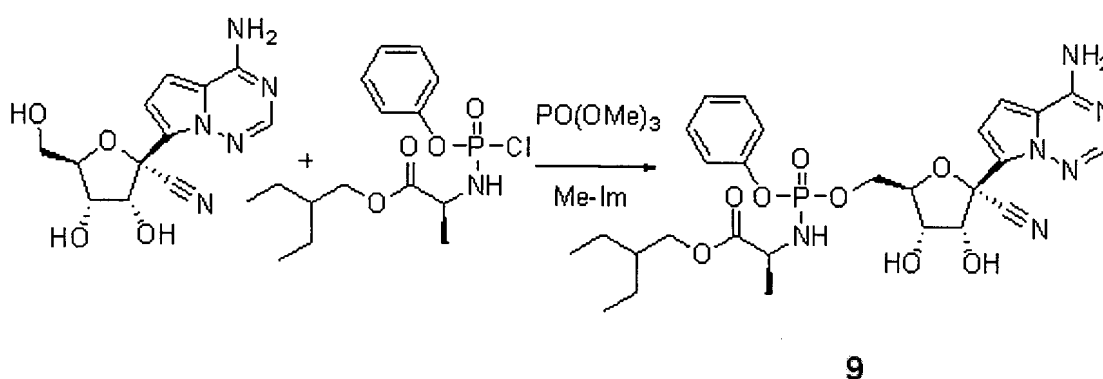
El nucleósido **1** (45mg, 0.15mmol) se disolvió en fosfato de trimetilo anhidro (0.5 mL) y la solución se agitó en N₂(g) a 0°C. Se agregó metil imidazol (36 µL, 0.45 mmol) a la solución. Se disolvió clorofosforamidato **C** (69 mg, 0.225 mmol) en THF anhidro (0.25 mL) y se agregó gota a gota a la mezcla de nucleósido. Cuando la reacción estaba completa según LCMS, la mezcla de reacción de reacción de diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂ seguido de HPLC preparativa para proporcionar el producto (20.9 mg, 25%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.31-6.97 (m, 7H), 4.94 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 9H);

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.8.

LCMS m/z 561.0 $[\text{M}+\text{H}]$, 559.0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-2-etilbutil-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)-fosforilamino)propanoato (Compuesto 9)



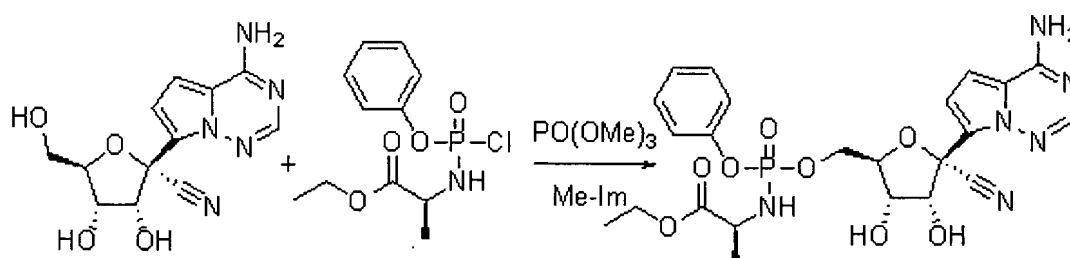
Preparado a partir del Compuesto **1** y cloridato **B** según el mismo método que para la preparación del compuesto **8**.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.50-3.80 (m, 7H), 1.45-1.24 (m, 8H), 0.95-0.84 (m, 6H).

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.7.

LCMS m/z 603.1 $[\text{M}+\text{H}]$, 601.0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-etil-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)-fosforilamino)propanoato
(Compuesto 10)



10

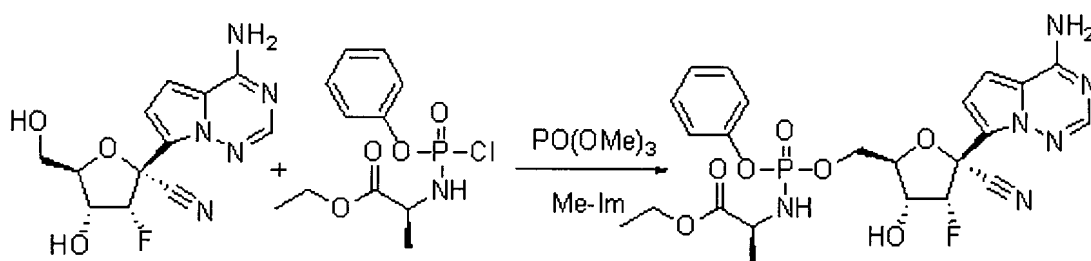
Preparado a partir del Compuesto 1 y cloridato A usando el mismo método que para la preparación del compuesto 8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.32-6.97 (m, 7H), 4.78 (m, 1H), 4.43-4.08 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 6H).

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.7.

LCMS m/z 547.0 $[\text{M}+\text{H}]$, 545.0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-etil 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxo)fosforilamino)propanoato
(Compuesto 11)



11

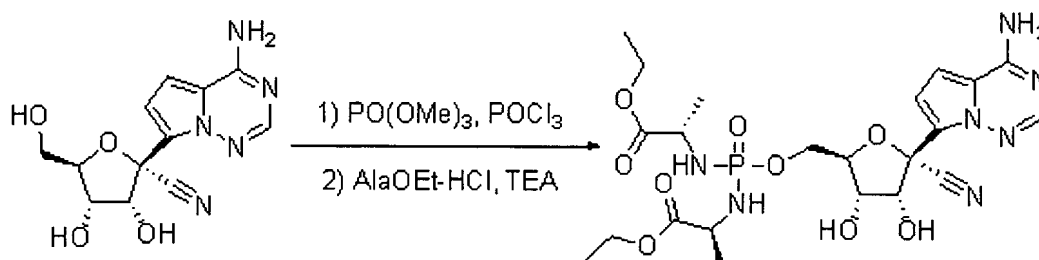
El compuesto **11** se preparó a partir del Compuesto **2** y cloridato **A** usando el mismo método que para la preparación del compuesto **8**.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.50-4.15 (m, 4H), 4.12-3.90 (m, 3H), 1.33-1.18 (m, 6H).

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.8.

LCMS m/z 549.0 $[\text{M}+\text{H}]$, 547.1 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S,2'S)-dietil 2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(azanediil)dipropanoato (Compuesto 12)



12

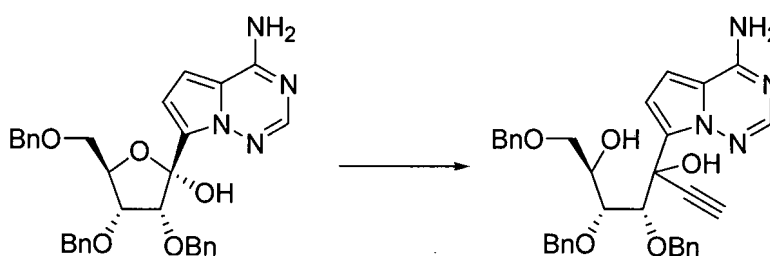
El nucleósido **1** (14.6 mg, 0.05 mmol) se disolvió en fosfato de trimetilo anhidro (0.5 mL) y se agitó en N₂(g) a TA. Se agregó POCl₃ (9.2 µL, 0.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 min. Se agregó clorhidrato de éster de etil alanina (61 mg, 0.4 mmol) y luego Et₃N (70 µL, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min. y luego se agregó Et₃N (70 µL, 0.5 mmol) adicional para proporcionar un pH de solución pH de 9-10. La mezcla se agitó durante 2 h. y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguida de solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (columna C₁₈) para proporcionar el producto **12** (5.5 mg, 16%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 12H).

³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃OD) δ 13.8.

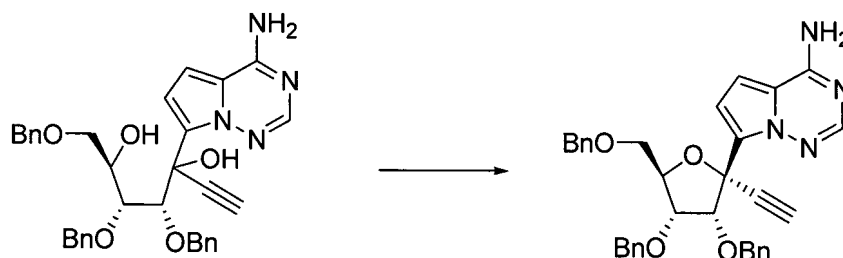
LCMS *m/z* 570.0 [M+H], 568.0 [M-H].

(2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (Compuesto 13)



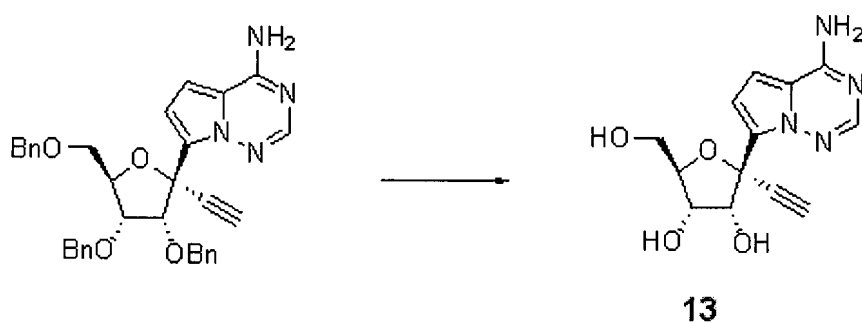
El alcohol de nucleósido (0.6 g, 1.08 mmol) (preparado como se describe en la síntesis del Compuesto 1) se disolvió en THF anhidro (8 mL) y se colocó en $N_2(g)$. La mezcla de reacción se agitó y se enfrió hasta $0^\circ C$ y luego se trató con una solución 0.5N de bromuro de etinil magnesio en THF (17.2 mL, 17.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se agregó AcOH (1.5 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 . La solución se sometió a un tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 a 80% en hexanos para proporcionar el producto del título como una mezcla bruta.

LCMS m/z 579 [M+H].



El alcohol etínico bruto (0.624 g, 1.08 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se colocó en $N_2(g)$. La mezcla se agitó y se agregó ácido sulfónico (0.2 mL, 2.74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Cuando se completó según LCMS, se agregó Et_3N (0.56 mL) para inactivar la reacción. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 a 75% en hexanos para proporcionar el nucleósido de etinilo como una mezcla de anómeros (0.200 g, 33% en dos etapas).

LCMS m/z 561 [M+H].



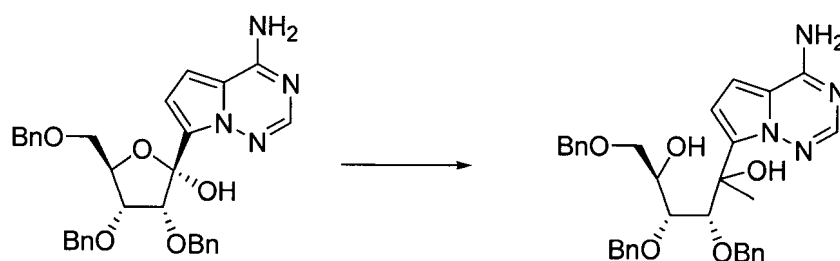
Se disolvió el nucleósido de tribencilo (0.650 g, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 mL) y se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en $\text{N}_2(\text{g})$. Se agregó una solución de tribromuro de boro (1 N en CH_2Cl_2 , 5.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregó una solución de MeOH (10 mL) y piridina (2 mL) para inactivar la reacción y la mezcla se dejó calentar hasta TA. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el anómero α (20 mg) y el anómero β **13** (110 mg).

(anómero β) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.85-3.91 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H).

(anómero α) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.59 (bs, 2H), 6.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H)

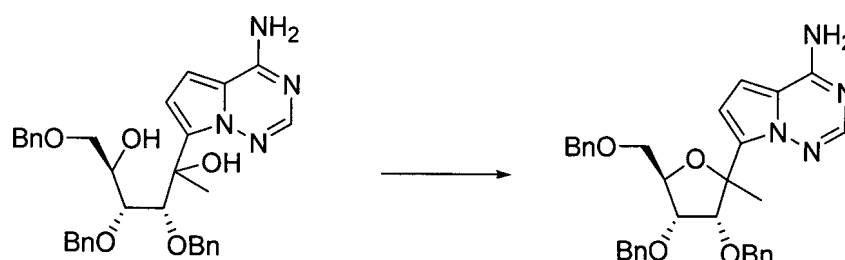
LCMS m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]$.

(2R,3R,4R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3,4-tris(benciloxi)hexan-2,5-diol (Compuesto 14)



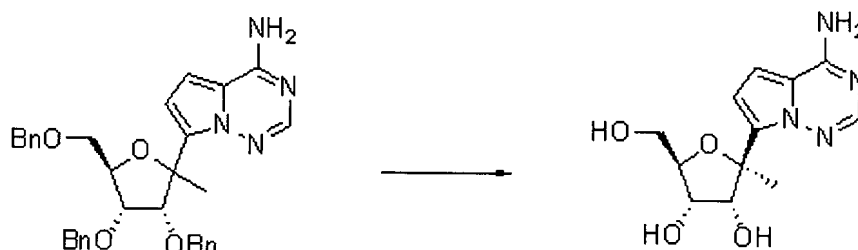
El alcohol de tribencilo de la síntesis del Compuesto **1** (0.250 g, 0.453 mmol) se disolvió en THF anhidro (25 mL) y se agitó en N₂(g). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se agregó una solución 3.0 N de cloruro de metilmagnesio en THF (1.2 mL, 3.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se agregó ácido acético (1.5 mL) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se sometió a un tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 a 80% en hexanos. El producto bruto (0.452 g) luego se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

LCMS *m/z* 569 [M+H].



El nucleósido de metilo bruto (0.452 g, 0.796 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) y se agitó en N₂(g). Se agregó ácido metanosulfónico (0.2 mL, 2.78 mmol) y la reacción se agitó durante 12 hr a TA. Se agregó Et₃N (0.56 mL) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 a 75% en hexanos para proporcionar el producto como una mezcla de anómeros (0.20 g, 46% en dos etapas).

LCMS *m/z* 551 [M+H].



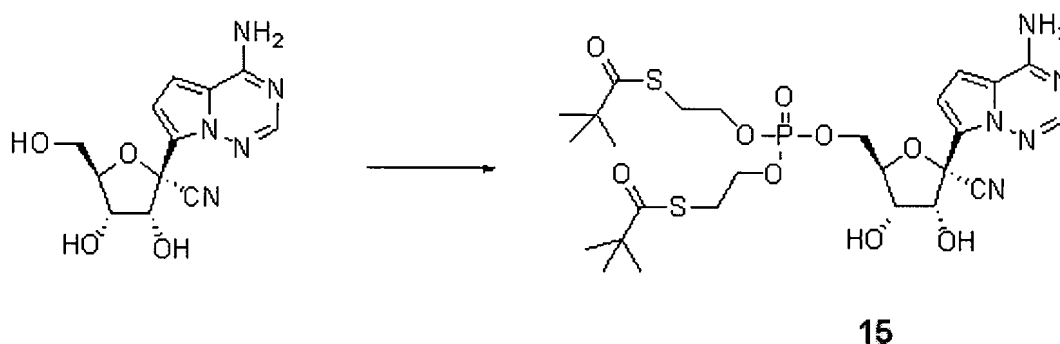
El nucleósido de tribencilo (0.20 g, 0.364 mmol) se disolvió en AcOH (30 mL) y se cargó con Pd/C (Degussa) (400 mg). La mezcla agitada se enjuagó con N₂ (g) tres veces y luego se introdujo H₂ (g). La reacción se agitó en H₂ (g) durante 2 h. y luego el catalizador se retiró por filtración. La solución se concentró a presión reducida y bajo el residuo se volvió a disolver en H₂O. La solución se sometió a HPLC preparativa en condiciones neutrales para proporcionar el anómero α y el anómero β **14** en 81% de rendimiento.

(anómero α) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.88-4.95 (m, 1H), 3.58-3.86 (dd, 2H), 1.50 (s, 3H).

(anómero β) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.63-3.82 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H).

LCMS *m/z* 281 [M+H].

S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etan-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanetioato) (Compuesto 15)



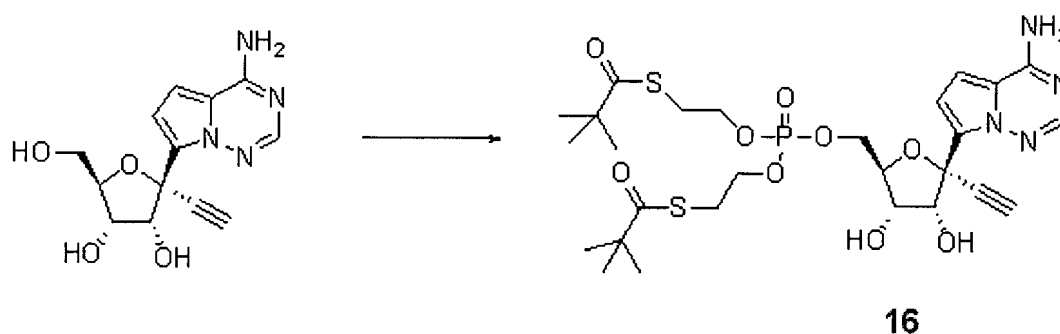
El nucleósido **1** (0.028 g, 0.096 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 mL). La reacción se agitó en N₂(g) y luego se trató con 1H-tetrazol (0.021 g, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y el fosfano (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763 – 766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et ál.) (87 mg, 0.192 mmol) se agregó. La reacción se agitó durante 2 h. y luego se inactivó con peróxido de hidrógeno al 30% (0.120 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a TA y luego se trató con tiosulfato sódico acuoso saturado (1 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa para aislar el producto del título **15**.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃CN) δ -1.85 (s).

LCMS *m/z* 661 [M+H].

S,S'-2,2'-((((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etan-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanetioato) (Compuesto 16)

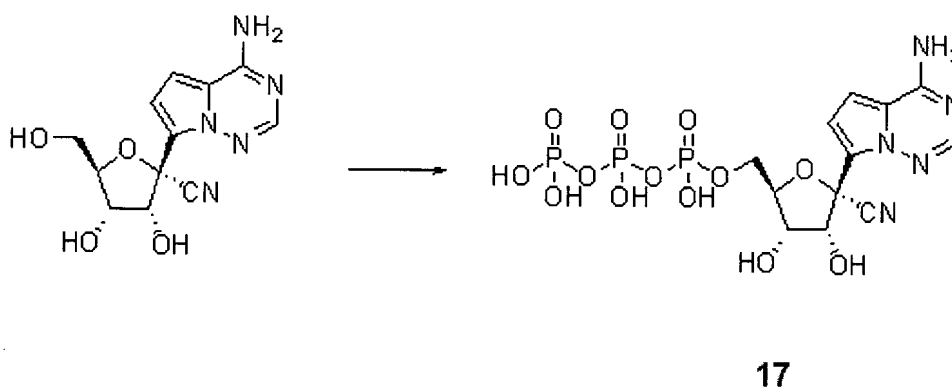


El compuesto **16** se preparó utilizando el mismo método que para el compuesto **15** excepto que se sustituyó el compuesto **13** como el nucleósido de partida.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.91 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.29 (bs, 2H), 4.69 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 5H), 3.99-4.07 (m, 4H), 3.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.11 (q, $J = 5.7$ Hz, 4H), 1.22 (s, 18H).

LCMS m/z 658.9 $[\text{M}^+]$. Tr = 2.31

Trifosfato de ((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 17)



El Compuesto **17** se preparó a partir del compuesto **1** utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto **6**. El producto se aisló como la sal de sodio.

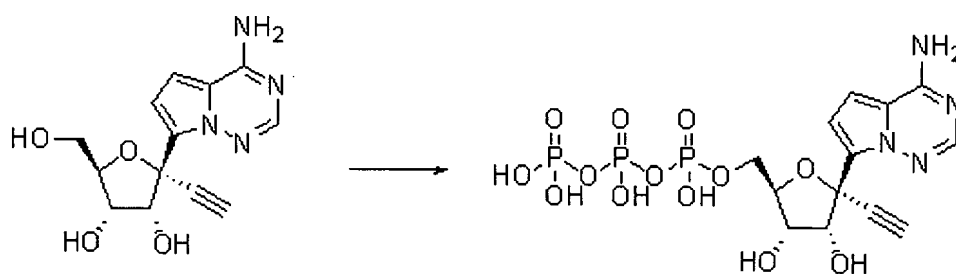
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.76 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O) δ -5.4 (d, 1P), -10.8 (d, 1P), -21.1 (t, 1P).

LCMS m/z 530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22 min

HPLC intercambio de iones Tr = 9.95 min

Trifosfato de ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 18)



18

El Compuesto **18** se preparó a partir del compuesto **13** utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto **6**. El producto se aisló como la sal de TEA.

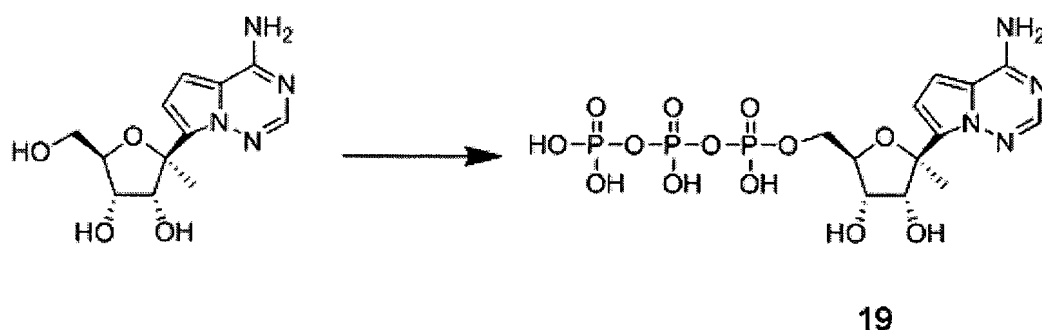
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 20H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 30H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O) δ -10.8 (d, 1P), -11.2 (d, 1P), -23.2 (t, 1P).

LCMS m/z 530.8 [M+H], Tr = 0.46

HPLC intercambio de iones Tr = 9.40 min

Trifosfato de ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 19)



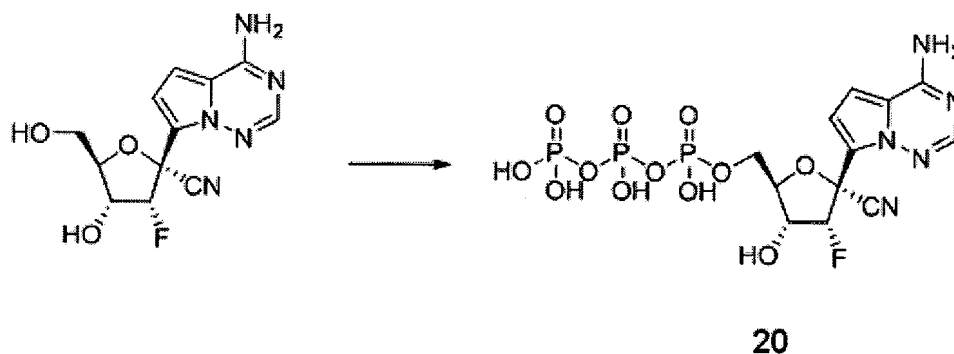
El Compuesto **19** se preparó a partir del compuesto **14** utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto **6**.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 1.54 (s, 3H).

^{31}P NMR (161 MHz, D_2O) δ -10.6 (m), -23.0 (m).

LCMS m/z 521,0 [M+H].

Trifosfato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 20)



El Compuesto **20** se preparó a partir del compuesto **2** utilizando un procedimiento similar a la preparación del compuesto **6**.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 53, 4.4 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H).

^{31}P NMR (161 MHz, D_2O) δ -5.7 (d, 1P), -11.0 (d, 1P), -21.5 (t, 1P).

LCMS m/z 533.9.0 [M+H], 532.0 [M-H] Tr = 1.25 min.

HPLC intercambio de iones Tr = 11.0 min

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 mezcla 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 orgánico. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

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.

Actividad antiviral y ensayos de citotoxicidad del virus sincitial respiratorio (RSV)

Actividad anti-RSV

La actividad antiviral contra el RSV se determina utilizando un ensayo de citoprotección in vitro en células Hep2. En este ensayo, los compuestos que inhiben la replicación del virus exhiben un efecto citoprotector contra la destrucción celular inducida por el virus que puede cuantificarse utilizando un reactivo de viabilidad celular. El método utilizado es similar a métodos descritos previamente en bibliografía publicada (Chapman et ál., *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**, 51(9):3346-53.)

Se obtienen células Hep2 de ATCC (Manassas, VI) y se mantienen en medio MEM complementado con suero fetal bovino al 10% y penicilina/estreptomicina. Las células se subcultivan dos veces a la semana y se mantienen en una etapa subconfluente. Las existencias comerciales de la cepa A2 del RSV (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se titula antes de analizar el compuesto para determinar la dilución apropiada de la cantidad del virus que genera el efecto citopático deseable en las células Hep2.

Para análisis antivirales, las células Hep2 se siembran en placas de 96 pocillos 24 horas antes del ensayo en una densidad de 3,000 células/pocillo. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos a analizar se diluyen en serie en medio de cultivo celular. Se preparan ocho concentraciones en incrementos de dilución en serie de 3 veces para cada compuesto de prueba y se transfieren 100 uL/pocillo de cada dilución por duplicado a las placas con células Hep2 sembradas. Posteriormente, se prepara una dilución apropiada de cantidad de virus previamente determinada mediante titulación en medio de cultivo celular y se agregan 100 uL/pocillo a placas de prueba que contienen células y compuestos diluidos en serie. Cada placa incluye tres pocillos de células infectadas sin tratar y tres pocillos de células no infectadas que sirvieron como control de inhibición de virus de 0% y 100%, respectivamente. Después de la infección con RSV, las placas de prueba se incuban durante 4 días en una estufa de incubación de cultivo de tejido. Después de la incubación, se determina el efecto citopático inducido por

RSV utilizando un reactivo Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) seguido de una lectura de luminiscencia. El porcentaje de inhibición se calcula para cada concentración analizada con respecto a los controles de inhibición de 0% y 100% y el valor de EC50 para cada compuesto se determina mediante regresión no lineal como una concentración que inhibe el efecto citopático inducido por el RSV en un 50%. Se utiliza ribavirina (comprada de Sigma, St. Louis, MO) como control positivo para la actividad antiviral.

Citotoxicidad

La citotoxicidad de los compuestos analizados se determina en células Hep2 no infectadas en paralelo con la actividad antiviral utilizando reactivo de viabilidad celular de forma similar a la descrita antes para otros tipos de células (Cihlar et ál., *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**,52(2):655-65.). Se utiliza el mismo protocolo que para la determinación de actividad antiviral para medir la citotoxicidad del compuesto excepto que las células no se infectan con RSV. En cambio, se agrega medio de cultivo celular fresco (100 ul/pocillo) sin el virus a las placas de prueba con células y compuestos pre diluidos. Luego las células se incuban por 4 días seguido de un análisis de viabilidad celular utilizando reactivo CellTiter Glo y una lectura de luminiscencia. Se utilizan células sin tratar y células tratadas con 50 ug/mL de puromicina (Sigma, St. Louis, MO) como control de 100% y 0% de viabilidad celular, respectivamente. El porcentaje de viabilidad celular se calcula para cada concentración de compuesto analizada con respecto a los controles de 0% y 100% y el valor de CC50 se determina mediante regresión no lineal como una concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50%.

Compuesto	EC50 / uM	CC50 / uM
1	0.48	>100
10	0.18	47
12	6.5	>100
13	34	>100
14	2.7	92
15	0.15	>100
16	3.3	>100

Preparación de RNP de RSV

Los complejos de ribonucleoproteína del RSV (RNP) se prepararon a partir de un método modificado de Mason *et ál* (1). Se colocaron células HEp-2 en placas a una densidad de 7.1×10^4 células/cm² en MEM + suero fetal bovino al 10% (FBS) y se dejaron unirse durante la noche a 37°C (CO₂ al 5%). Luego de la unión, las células se infectaron con A2 RSV (MOI=5) en 35 mL de MEM + FBS al 2%. 20 horas después de la infección, el medio se reemplazó con MEM + FBS al 2% complementado con 2 µg/mL de actinomicina D y volvió a 37°C durante una hora. Luego las células se lavaron una vez con PBS y se trataron con 35 mL de PBS + 250 µg/mL de lisolecitina durante un minuto, después de lo cual se aspiró un líquido. Las células se cosecharon raspándolas en 1.2 mL de amortiguador A [acetato de TRIS 50 mM (pH 8.0), acetato de potasio 100 mM, DTT 1 mM y 2 µg/mL de actinomicina D] y se lisaron mediante pasaje repetido a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El lisado celular se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante (S1) se retiró y el sedimento (P1) se interrumpió en 600 µL de amortiguador B [acetato de TRIS 10 mM (pH 8.0), acetato de potasio 10mM y MgCl₂ 1.5 mM] complementado con Triton X-100 al 1% mediante el pasaje repetido a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante (S2) se quitó y el sedimento (P2) se interrumpió en 600 µL de amortiguador B complementado con desoxicolato al 0.5% y Tween 40 al 0.1%. El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400g durante 10 minutos a 4°C. La fracción de sobrenadante (S3) que contenía los complejos de RNP del RSV enriquecidos se recogió y la concentración de proteína se determinó mediante absorbancia UV a 280 nm. Se almacenaron fracciones de S3 de la RNP del RSV en alícuotas a -80°C.

Ensayo de RNP de RSV

Las reacciones de transcripciones contenían 25µg de complejos de RNP del RSV bruto en 30 µL de amortiguador de reacción [acetato de TRIS 50 mM (pH 8.0), acetato de potasio 120 mM, glicerol al 5%, MgCl₂ 4.5 mM, DTT 3 mM, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-tetraacético 2 mM (EGTA), 50 µg/mL de BSA, 2.5

U de RNasin (Promega), ATP, GTP, UTP, CTP y 1.5 uCi [α -³²P] NTP (3000 Ci/mmol)]. El nucleótido radiomarcado utilizado en el ensayo de transcripción se seleccionó para que coincidiera con el análogo de nucleótido a evaluar para la inhibición de la transcripción de la RNP del RSV. Se agregó NTP frío, competitivo en una concentración final de la mitad de su K_m (ATP= 20 μ M, GTP= 12.5 μ M, UTP= 6 μ M y CTP= 2 μ M). Los tres nucleótidos restantes se agregaron a una concentración final de 100 μ M.

Para determinar si los análogos del nucleótido inhibían la transcripción de la RNP del RSV, los compuestos se agregaron utilizando una dilución en serie de 6 etapas en incrementos de 5 veces. Después de incubar durante 90 minutos a 30°C, las reacciones de RNP se detuvieron con 350 μ L de amortiguador de lisis Qiagen RLT y el ARN se purificó utilizando un kit Qiagen RNeasy 96. El ARN purificado se desnaturalizó en amortiguador de carga de muestra de ARN (Sigma) a 65°C durante 10 minutos y se ejecutó en un gel de agarosa/MOPS al 1.2% que contenía formaldehído 2M. El gel de agarosa se secó y se expuso a una pantalla Storm phosphorimager y se reveló utilizando un Storm phosphorimager (GE Healthcare). La concentración de compuesto que redujo las transcripciones radiomarcadas totales en un 50% (IC₅₀) se calculó mediante análisis de regresión no lineal de dos replicados.

Referencia

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

Compuesto	IC50 / μ M
6	3.6
17	1.5
18	1.6
19	1.5
20	0.8

Descripción del ensayo de citoprotección de la parainfluenza

El ensayo de citoprotección de la parainfluenza utiliza células Vero y la cepa C 243 de la parainfluenza 3. En resumen, el virus y las células se mezclan en presencia del compuesto de prueba y se incuban durante 7 días. El virus se pre-titula de tal forma que los pocillos de control exhiban 85 a 95% de pérdida de viabilidad celular debido a la replicación del virus. Por lo tanto, el efecto antiviral o citoprotección se observa cuando los compuestos previenen la replicación del virus. Cada placa de ensayo contiene pocillos con células de control (solo células), pocillos con virus de control (células más virus), pocillos de control de toxicidad del compuesto (células más compuesto solo), pocillos de control colorimétrico del compuesto (solo compuesto) así como también pocillos experimentales (compuesto más células más virus). La citoprotección y la citotoxicidad del compuesto se evalúan mediante reducción de tinte MTS (reactivo CellTiter®96, Promega, Madison WI). El % de reducción en los efectos citopáticos virales (CPE) se determina y se informa; la IC₅₀ (concentración que inhibe la replicación del virus en un 50%), TC₅₀ (concentración que resulta en un 50% de muerte celular) y un TI (índice terapéutico TC₅₀/IC₅₀) calculado se proporcionan junto con una representación gráfica de la actividad antiviral y citotoxicidad del compuesto cuando los compuestos se analizan en respuesta a la dosis. Cada ensayo incluye ribavirina como un control positivo.

Preparación celular

Se obtuvieron célula Vero (riñón, mono verde africano, *Cercopithecus aethiops*) de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, Maryland) y se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero fetal bovino al 10% (FBS), L-Glutamina 2.0 mM, 100 unidades/ml de Penicilina y 100 ug/ml de estreptomicina ("medio de crecimiento"). Las células se sub-cultivan dos veces a la semana en una relación de separación 1:10 utilizando técnicas de cultivo celular estándar. Las determinaciones de cantidad total de células y porcentaje de viabilidad se realizan utilizando un hemacitómetro y exclusión de azul de tripán. La viabilidad celular debe ser mayor del 95% para que las células se utilicen en el ensayo. Las células se siembran en placas de cultivo

tisular de 96 pocillos el día antes del ensayo a una concentración de exclusión de azul tripán 1×10^4 células/pocillo.

Preparación del virus

El virus utilizado para este ensayo es la cepa C 243 de parainfluenza 3. El virus se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC) y se cultivó en células Vero para la producción de conjuntos de existencia de virus. Para cada ensayo, se quita una alícuota pre-titulada de virus del congelador (-80°C) y se deja descongelar lentamente hasta temperatura ambiente en un gabinete de seguridad biológica. El virus se vuelve a suspender y se diluye en medio de cultivo tisular de tal forma que la cantidad de virus agregada a cada pocillo es la cantidad determinada para proporcionar 85 a 95% de destrucción celular 6-7 días después de la infección.

Tinción con MTS para viabilidad celular

Al finalizar el ensayo (7 días después de la infección), las placas de ensayo se tiñen con el tinte MTS basado en tetrazolio soluble (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio; reactivo CellTiter®96, Promega) para determinar la viabilidad celular y cuantificar la toxicidad del compuesto. El MTS es metabolizado por las enzimas mitocondriales de las células metabólicamente activas para proporcionar un producto de formazán soluble, permitiendo el análisis cuantitativo rápido de viabilidad celular y citotoxicidad del compuesto. Este reactivo es una solución estable, única que no requiere preparación antes de su uso. Al finalizar el ensayo, se agregan 20-25 μL de reactivo MTS por pocillo y luego las placas de microtitulación se incuban durante 4-6 hrs a 37°C , CO_2 al 5% para evaluar la viabilidad celular. Se utilizan selladores adhesivos de placas en lugar de las tapas, la placa sellada se invierte varias veces para mezclar el producto de formazán soluble y la placa se lee de forma espectrofotométrica a 490/650 nm con un lector de placas Molecular Devices Vmax o SpectraMaxPlus.

Análisis de datos

Utilizando un programa informático interno se calcularon el % de reducción del efecto citopático (CPE), el % de viabilidad celular, IC₂₅, IC₅₀, IC₉₅, TC₂₅, TC₅₀, y TC₉₅ y otros índices y se muestran en el resumen gráfico de los resultados. Los datos sin procesar para tanto la actividad antiviral como la toxicidad con representación gráfica de los datos se proporcionan en una impresión que resume la actividad individual de los compuestos. La Tabla a continuación muestra la actividad de compuestos seleccionados contra el virus de la Parainfluenza 3.

Compuesto	IC50 / uM	TC50 / uM
1	1.71	>30
14	5.23	>30

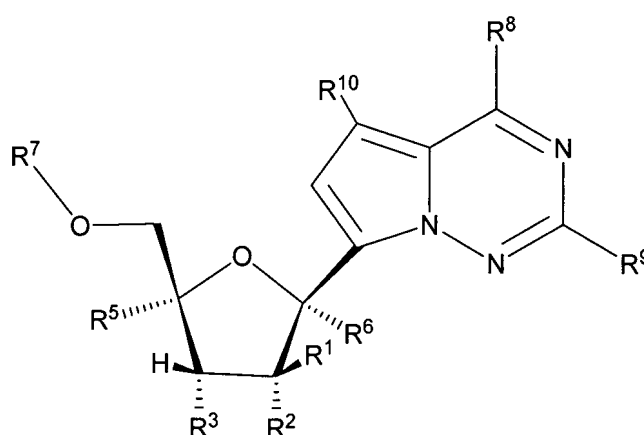
Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas en los ensayos descritos pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si se encuentran presentes portadores, así como también del tipo de formulación y modo de administración empleados y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

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. El compuesto de la Fórmula I para su uso para tratar una infección por *Paramyxoviridae*, donde el compuesto de Fórmula I tiene la estructura:



Fórmula I

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta,

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

cada R^2 , R^3 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, alqueno(C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8) sustituido;

o dos cualquiera de R^2 , R^3 o R^5 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 a los cuales están unidos forman un enlace doble;

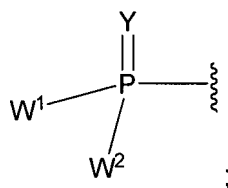
R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8)

sustituido, alqueno(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;

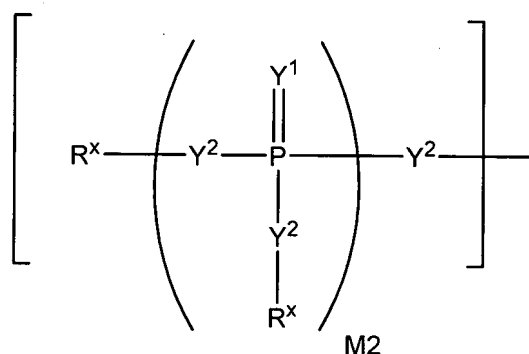
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



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

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



Fórmula Ia

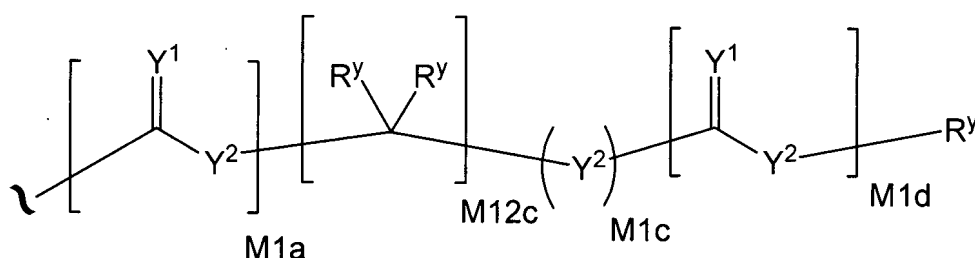
donde:

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 ;

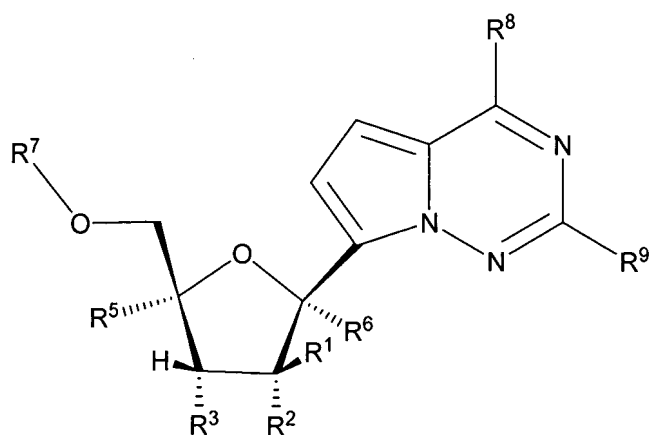
cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), 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} ; y

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquenilo(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 $-NR^a-$; y

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^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxil, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u 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 $-NR^a-$.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta,

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

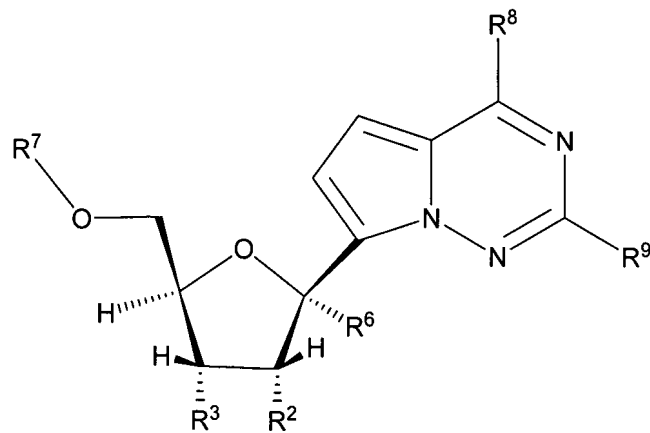
cada R^2 es OR^a o halógeno;

cada R^3 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) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido;

o dos cualquiera de R^2 , R^3 o R^5 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 a los cuales están unidos forman un enlace doble; y

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 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) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde el compuesto de Fórmula I o II está representado por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta;

donde:

cada R^2 es OR^a o F;

cada R^3 es OR^a ; y

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 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) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^6 es CN, metilo, etenilo o etinilo.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^2 es OR^a .

6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R^3 es OH, $-OC(=O)R^{11}$ u $-OC(=O)OR^{11}$.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^8 es $NR^{11}R^{12}$ u OR^{11} .

8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^8 es NH_2 .

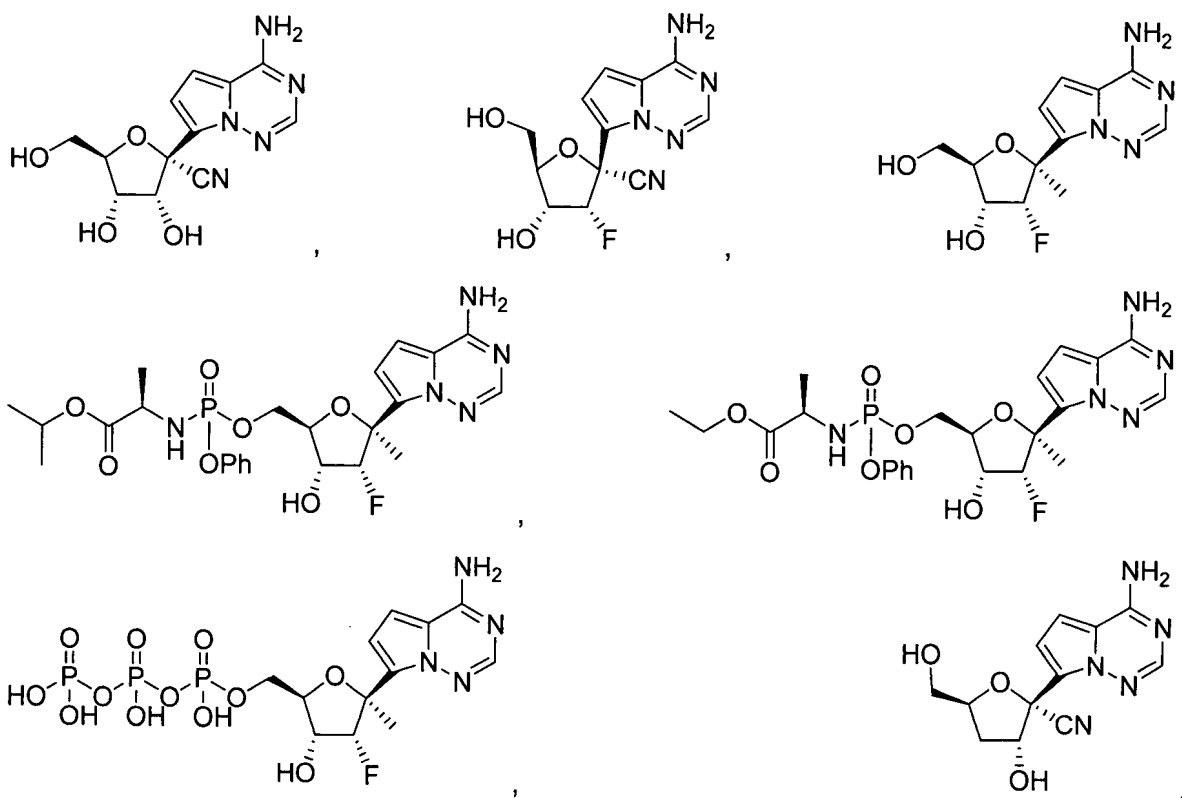
9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^8 es OH .

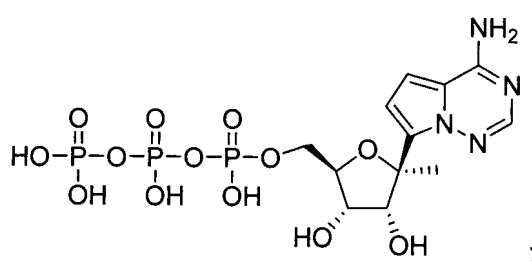
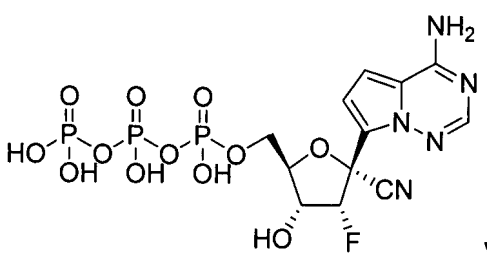
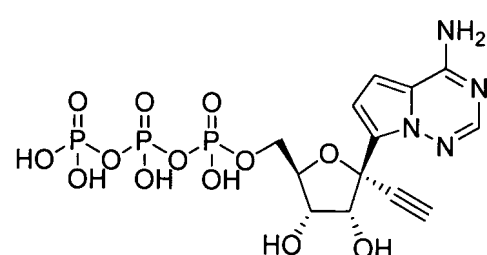
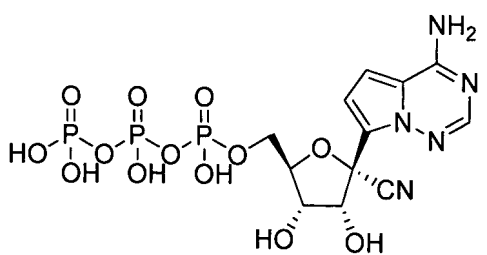
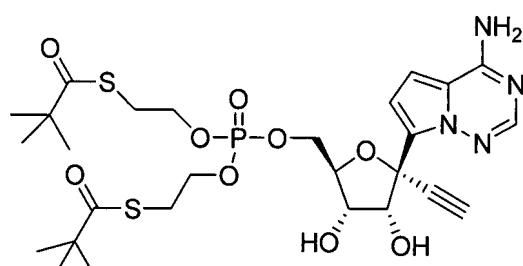
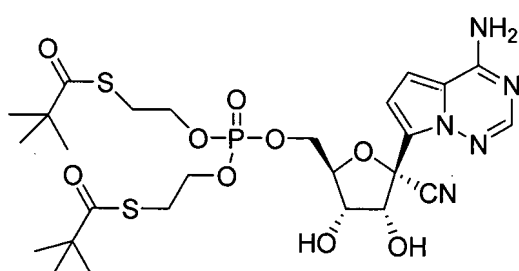
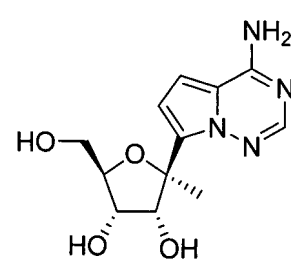
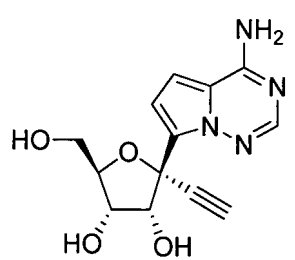
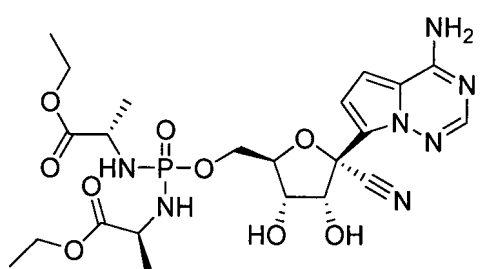
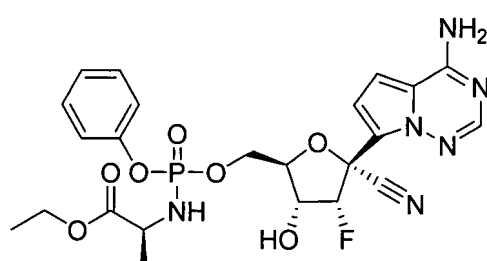
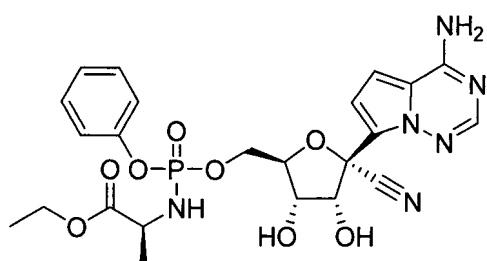
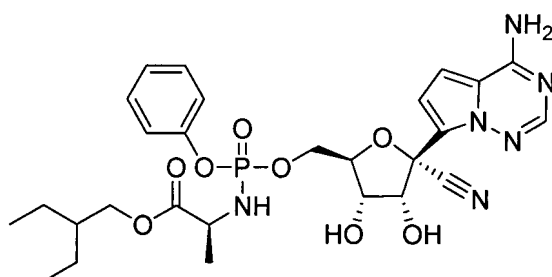
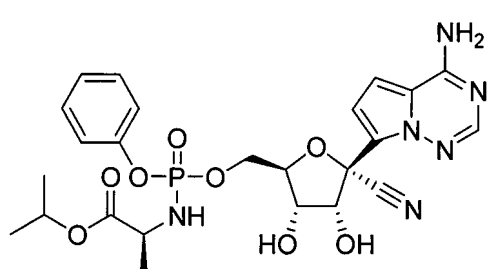
10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^9 es H .

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^9 es NH_2 .

12. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^7 es H .

13. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de Fórmula I-III se selecciona del grupo que consiste en:





o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende adicionalmente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un otro agente terapéutico o composición de este que se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, un modulador de transducción de señal antiinflamatorio, un broncodilatador del agonista del β 2-adrenoreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica y otros fármaco para tratar las infecciones por el virus *Paramyxoviridae*; o mezclas de estos.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde el al menos un otro agente terapéutico es ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637 o BMS-433771 o mezclas de estos.

17. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde al menos un agente terapéutico o mezclas de estos se administran mediante inhalación.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde al menos un agente terapéutico o mezclas de estos se administran mediante nebulización.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la infección por *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Paramyxovirina*.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la infección por *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Respirovirus*.

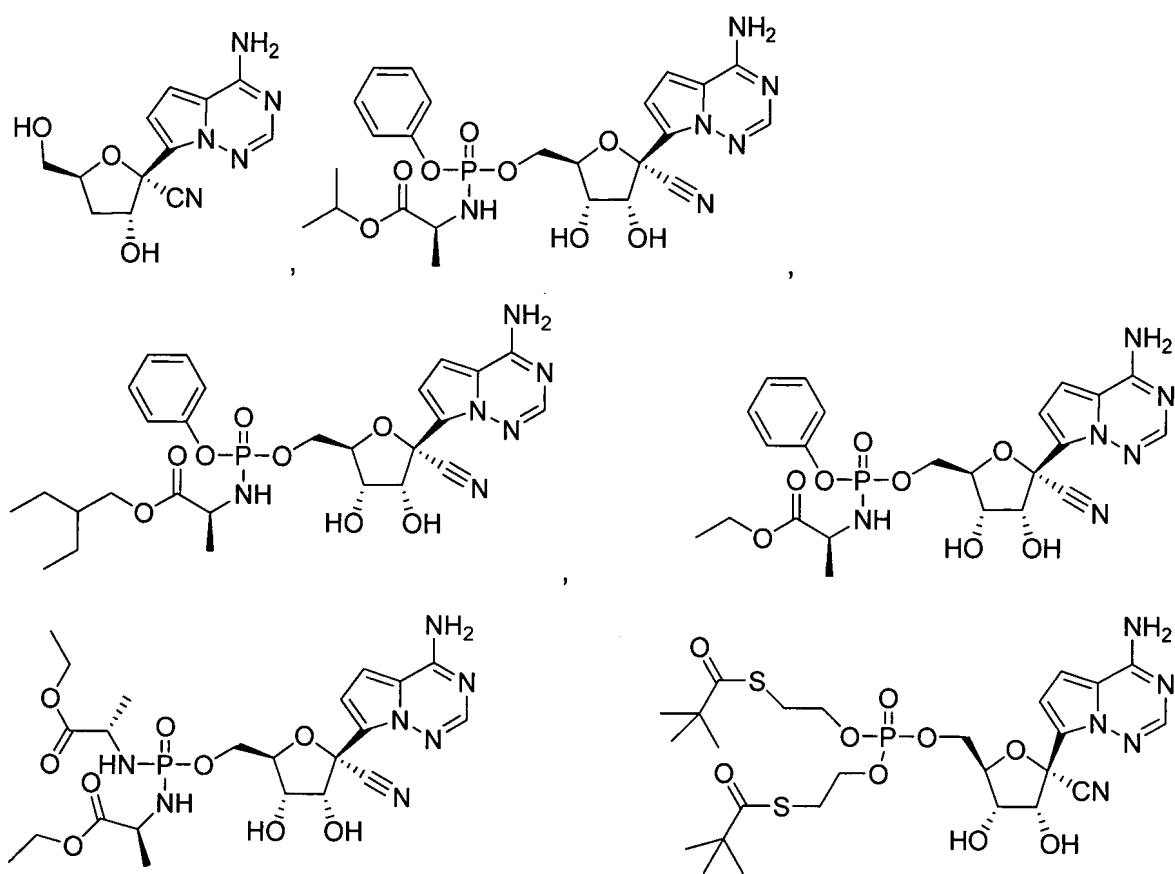
21. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la infección por *Paramyxoviridae* es causada por un virus de la parainfluenza humano de tipo 1 o 3.

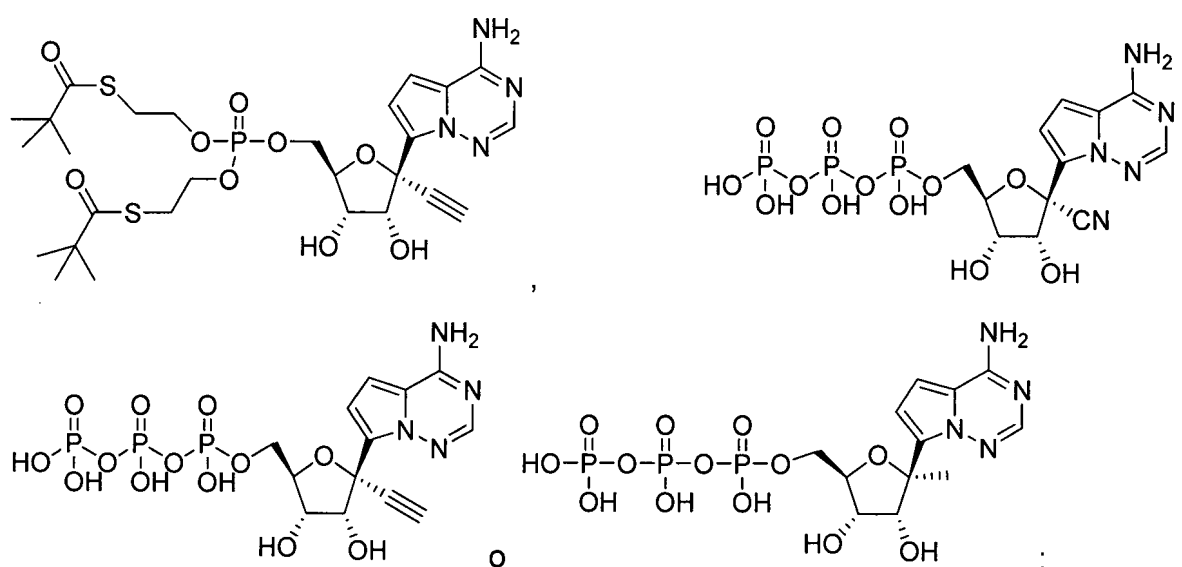
22. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la infección por *Paramyxoviridae* es causada por un virus *Pneumovirinae*.

23. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o 22, donde la infección por *Paramyxoviridae* es causada por un virus sincitial respiratorio humano.

24. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde se inhibidor una polimerasa del *Paramyxoviridae*.

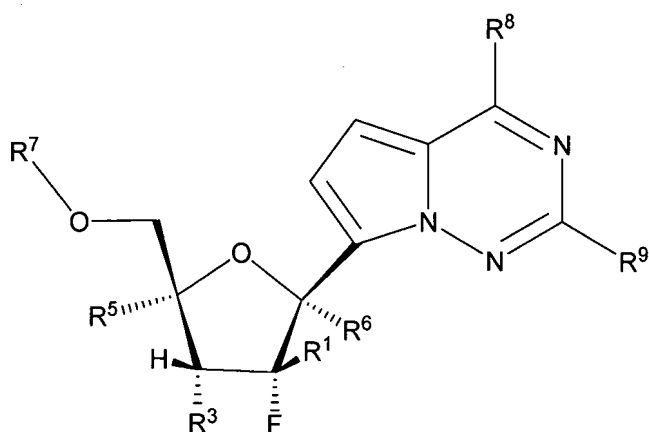
25. Un compuesto de la Fórmula I que es:





o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

26. Un compuesto de la Fórmula I representado por la Fórmula IV:



Fórmula IV

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esta;

donde:

cada R^1 es H o halógeno;

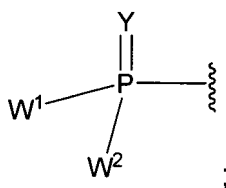
cada R^3 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8) sustituido, alquinilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8) sustituido;

R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 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) o alquino(C_2-C_8) sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

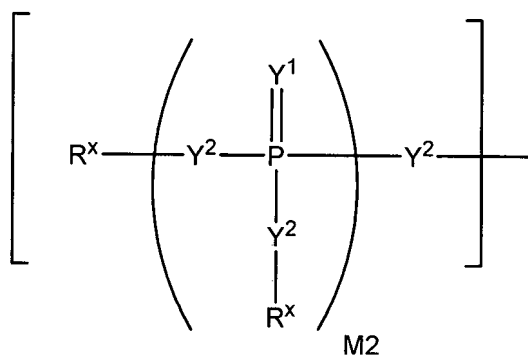
cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

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 $N-NR_2$;

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 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

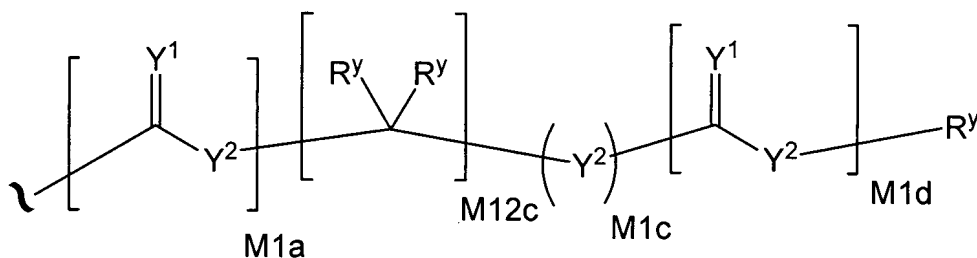
donde:

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, alquenoilo(C_2-C_8), alquenoilo(C_2-C_8) sustituido, alquinoilo(C_2-C_8), alquinoilo(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 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 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, alquenilo(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 $-NR^a$; y

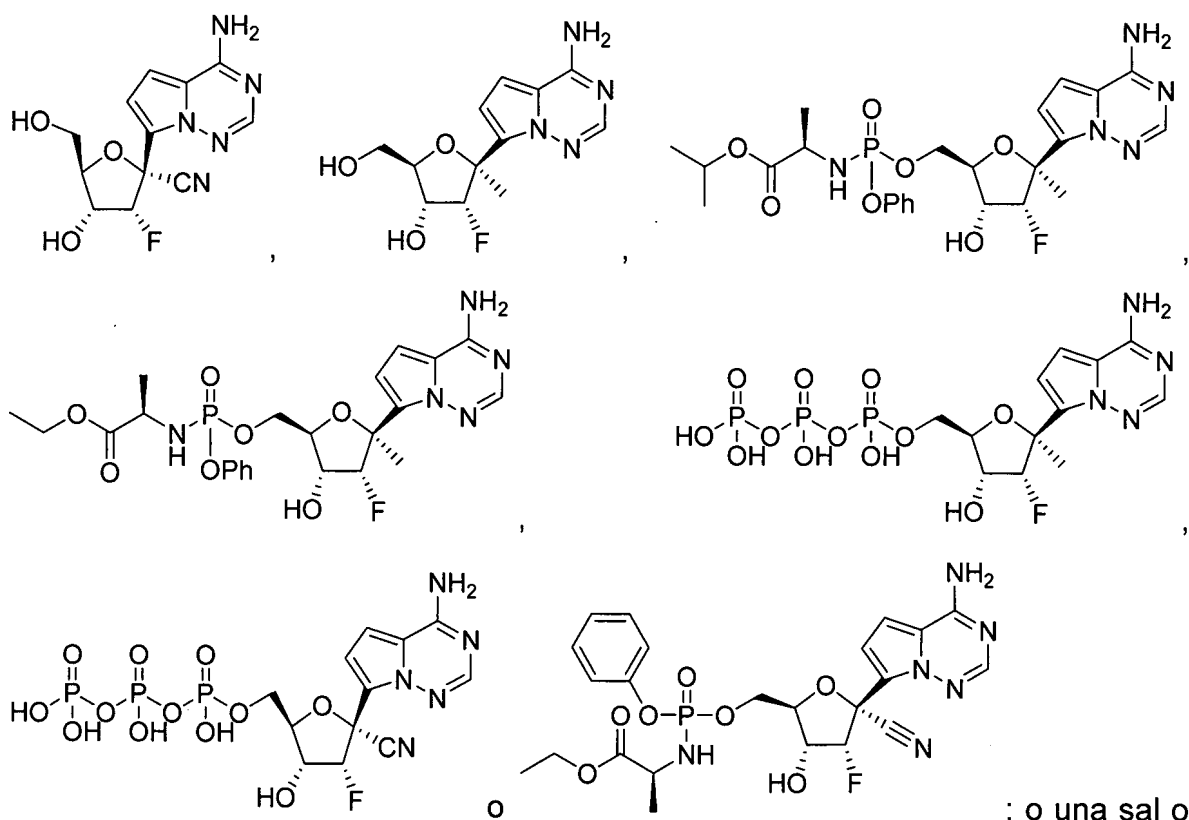
donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son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

27. El compuesto de la reivindicación 26 donde cada R^1 , R^5 y R^7 es H y R^3 es OR^a .

28. El compuesto de la reivindicación 26 o 27 donde R^6 es CN , metilo, etenilo o etinilo.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde R^8 es NH_2 y R^9 es H.

30. El compuesto de la reivindicación 26 que es



un éster farmacéuticamente aceptables de esta.

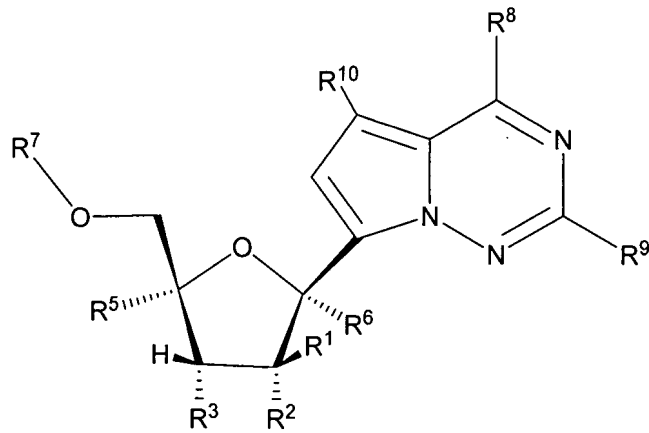
31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30 y un portador farmacéuticamente aceptable.

32. La composición de la reivindicación 31 que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un otro agente terapéutico o composición de este que se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, un modulador de transducción de señal antiinflamatorio, un broncodilatador del agonista del $\beta 2$ -adrenoreceptor, un anticolinérgico, un agente mucolítico, solución salina hipertónica y otros fármaco para tratar las infecciones por el virus *Paramyxoviridae*; o mezclas de estos.

33. La composición de la reivindicación 32 donde el al menos un otro agente terapéutico es ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam[®]), MEDI-557, A-60444, MDT-637 o BMS-433771 o mezclas de estos.

Resumen de la invención

Se proporcionan métodos para tratar las infecciones por virus *Paramyxoviridae* administrando ribosidas, ribosida fosfato y profármacos de estos, de la Fórmula I:



donde la posición 1' del azúcar nucleósido se sustituye. Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados son particularmente útiles para tratar las infecciones por virus de parainfluenza humano y sincitial respiratorio humano.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), GILEAD SCIENCES, INC.

I (We), GILEAD SCIENCES, INC.

domiciliado(s) en 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América.

domiciled in 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America.

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses; action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in *Foster City, California, USA*

hoy de de 200_

this 26 day of *APRIL 2009 2012*

Firma

Signature *ETC*

Nombre
Cargo

Name *ETC*
Title

SENIOR COUNSEL, IP

170

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 002669	
				Bogotá D.C., Enero 10 de 2013 - 16:09:00	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	35482	12/04/2012		300.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56009	04/06/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68194	05/07/2012		100.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN			500.000.00	500.000.00
					\$500.000.00
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 13-004212- -00000-0000					
Fecha: 2013-01-10 16:51:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171					
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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 10 de 2013 - 16:09:03					



No. 13-004212- -00000-0000

Fecha: 2013-01-10 16:51:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	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 ☐	