

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 564**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2021 PCT/EP2021/059504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021 WO21209419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2021 E 21716786 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 4135715**

54 Título: **Análogos de nucleósidos bicíclicos y monocíclicos para el tratamiento de la hepatitis E**

30 Prioridad:

14.04.2020 EP 20169480

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

16.10.2024

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US**

72 Inventor/es:

**JONCKERS, TIM, HUGO, MARIA;
PAUWELS, FREDERIK y
DEBING, YANNICK**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 982 564 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de nucleósidos bicíclicos y monocíclicos para el tratamiento de la hepatitis E

5 **Antecedentes**

Se cree que el virus de la hepatitis E (VHE) es la causa de unos 20 millones de infecciones humanas al año y la causa más común de hepatitis aguda e ictericia en todo el mundo. Los pacientes inmunodeprimidos son una población importante en riesgo de contraer una infección crónica por el VHE. Las infecciones agudas por el VHE tienden a ser autolimitadas, pero el genotipo 3 del VHE puede persistir en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los receptores de trasplantes de órganos, lo que provoca hepatitis crónica, cirrosis y/o insuficiencia hepática.

El VHE es un virus icosaédrico de ARN monocatenario, sin envoltura, de sentido positivo clasificado en el género Orthohepevirus y en la familia Hepeviridae. Aunque los genotipos 1 y 2 del VHE solo infectan a humanos, los genotipos 3 y 4 también infectan a cerdos y otros tipos de animales. Cada uno de los cuatro genotipos se clasifica en varios subtipos.

El artículo de revisión de M.C. Donnelly y col. (Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017, vol. 46 (2), páginas 126-141) presenta los tratamientos disponibles para las infecciones por el VHE.

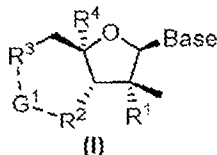
Las infecciones por el VHE se han tratado con ribavirina (RBV) e interferón-α pegilado con éxito variable. En consecuencia, todavía existe la necesidad de opciones de tratamiento seguras, tolerables y eficaces para las infecciones por el VHE.

Resumen

En la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para mejorar y/o tratar una infección por hepatitis E (VHE), en donde los compuestos son de Fórmula (Ia) según se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados a continuación son parte de la invención reivindicada solo en la medida en que estén abarcados por la Subfórmula (Ia). La presente invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo.

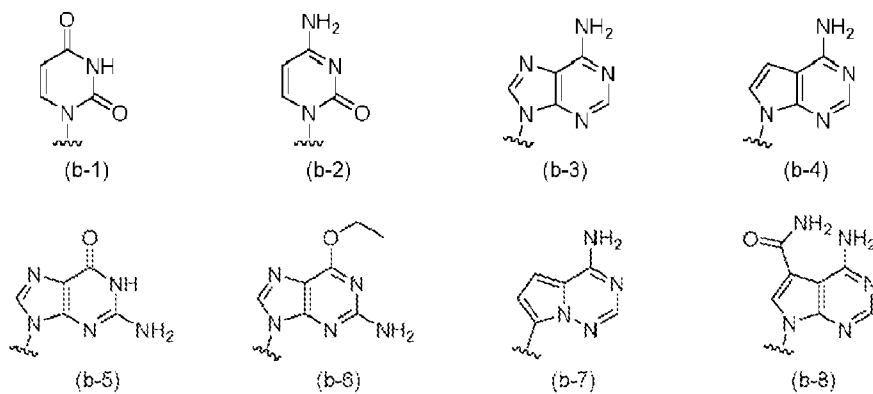
En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos, más particularmente compuestos para usar en el tratamiento de una infección por hepatitis E en un sujeto que necesite del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

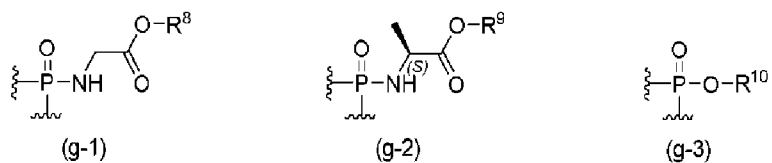
La base se selecciona del grupo que consiste en (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) y (b-8):



R¹ se selecciona del grupo que consiste en OH y F;

G¹ está ausente, o G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3):

5



10

'-' es un enlace cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3); y '-' está ausente cuando G¹ está ausente;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

15

R⁹ es alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₂₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆; en donde cuando G¹ está ausente;

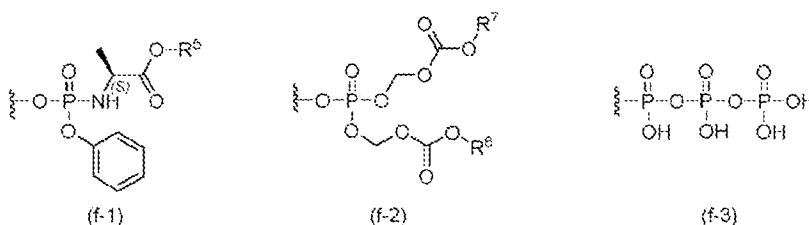
R² es OH cuando G¹ está ausente; y R² es -O- cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3);

20

R³ es -O- cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3); y

R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1), (f-2) y (f-3) cuando G¹ está ausente:

25



30

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

35

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

40

en donde cuando G¹ está presente;

R² es O;

R³ es O; y

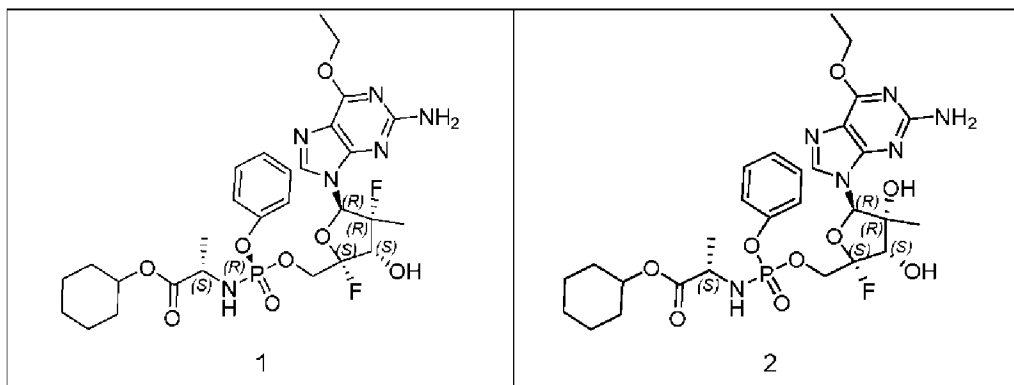
45

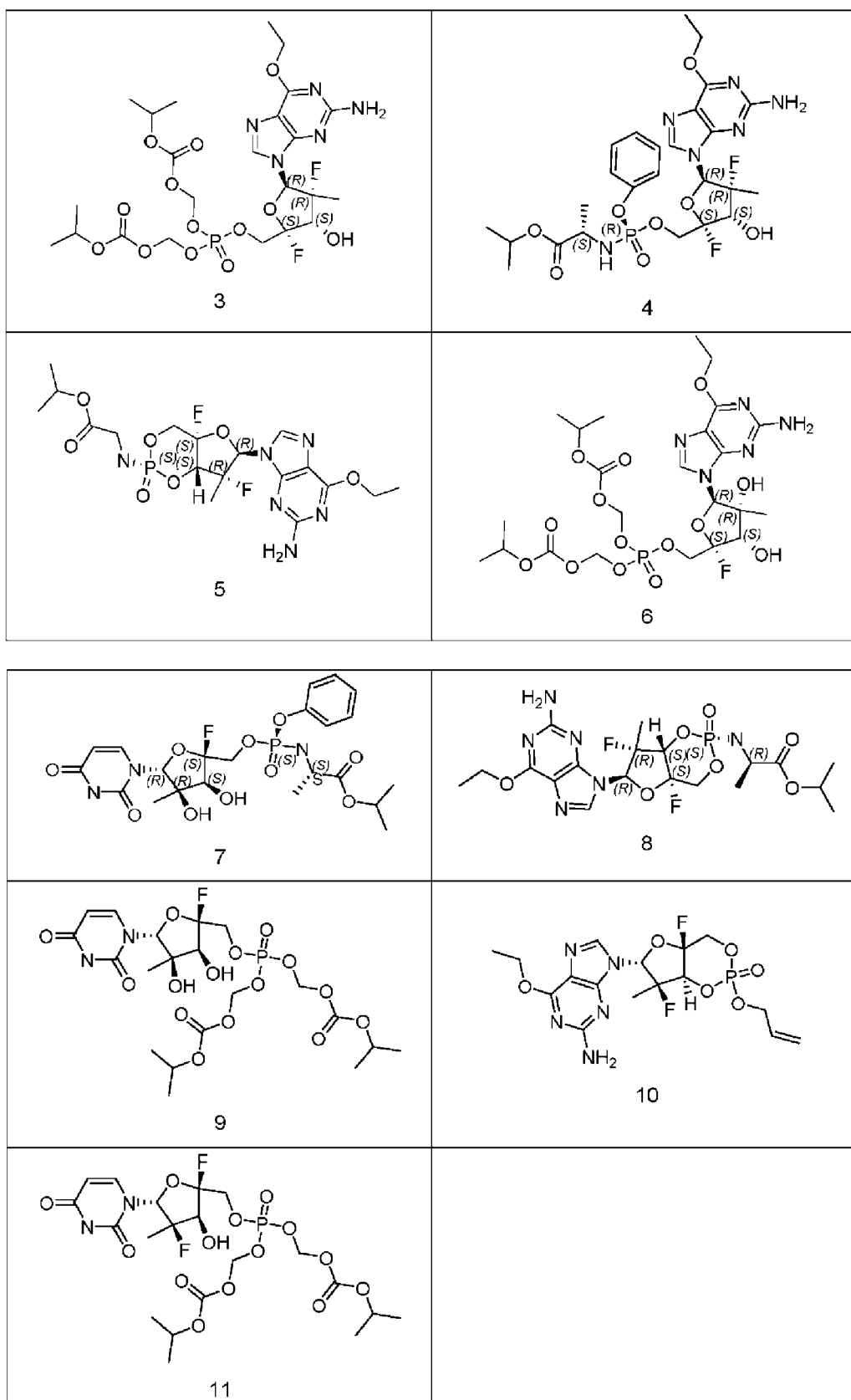
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y F.

En una realización, la base se selecciona del grupo que consiste en (b-1) y (b-6). En otra realización en donde G¹ está ausente, R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1) y (f-2). En aun otra realización, G¹ es (g-1) y R⁸ es alquilo C₁₋₄. En aun otra realización, G¹ es (g-2). En otra realización, G¹ es (g-3) y R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₃.

50

En un aspecto, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los Compuestos 5, 8 y 10 quedan fuera del alcance de Fórmula (Ia) y, por lo tanto, no son compuestos según la presente invención.

En otro aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de una infección por hepatitis E en un sujeto que necesite del mismo, que comprenden los compuestos de Fórmula (Ia) descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización, la infección es una infección por VHE crónica. En otra realización, la infección por VHE es de genotipo 1, genotipo 2 o genotipo 3. En aun otra realización, el sujeto es una mujer embarazada, un sujeto inmunodeprimido o un sujeto inmunodeficiente.

Descripción detallada

10 En la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia) para usar en métodos para mejorar y/o tratar una infección por hepatitis E (VHE). En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de las infecciones víricas por hepatitis E. También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (Ia).

15 Definiciones

A continuación, se encuentran definiciones de diversos términos utilizados para describir esta presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos ya que se utilizan a lo largo de esta especificación y reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica aplicable. Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química peptídica son los muy conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

Como se utiliza en la presente memoria, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento. Además, la utilización del término “incluyendo”, así como otras formas, tales como “incluir”, “incluye” e “incluido”, no es limitante.

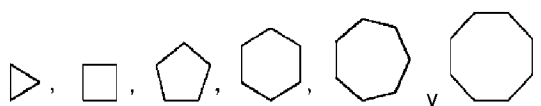
Tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, el término “que comprende” puede incluir las formas de realización “que consiste en” y “que consiste esencialmente en”. Los términos “comprender”, “incluyen”, “que tiene”, “tiene”, “puede”, “contiene(n)” y variantes de los mismos, como se utilizan en la presente memoria, pretenden ser frases, términos o palabras de transición de extremos abiertos que requieren la presencia de los ingredientes/etapas nombradas y permiten la presencia de otros ingredientes/etapas. Sin embargo, dicha descripción debe interpretarse como que describe también composiciones o procesos como “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” los compuestos enumerados, que permiten la presencia de solo los compuestos nombrados, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, y excluye otros compuestos.

Todos los intervalos descritos en la presente memoria incluyen el punto final mencionado e independientemente combinables (p. ej., el intervalo “de 50 mg a 300 mg” incluye los puntos finales, 50 mg y 300 mg, y todos los valores intermedios). Los puntos finales de los intervalos y cualesquiera valores descritos en la presente memoria no se limitan al intervalo preciso o valor; son lo suficientemente imprecisos como para incluir valores que se aproximan a estos intervalos y/o valores.

Como se utiliza en la presente descripción, se puede aplicar un lenguaje aproximado para modificar cualquier representación cuantitativa que pueda variar sin producir un cambio en la función básica a la que está relacionada. En al menos algunos casos, el lenguaje aproximado puede corresponder a la precisión de un instrumento para medir el valor.

El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede estar estructuralmente representado por el símbolo, “f”), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz del experto en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores. El término alquilo C₁₋₄ como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. El término alquilo C₁₋₆ como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena.

El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo policíclico saturado o parcialmente saturado, monocíclico, condensado o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente enlazados:



Un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo aromático que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando compuesto dicho sistema de anillo de solo átomos de carbono; el término aromático es muy conocido por un experto en la técnica y designa sistemas conjugados cíclicamente de $4n + 2$ electrones, es decir, con 6, 10, 14 etc. π - electrones (regla de Hückel).

Ejemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son fenilo, naftalenilo, antracenoilo.

El término “fenilo” representa el siguiente resto:



El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Incluido dentro del término heteroarilo son anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.

Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo enumerados o ilustrados anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término “sustituido” significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes. El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término “sustituido” se utiliza para describir un sistema estructural, la sustitución debe producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En los casos en donde no se indique expresamente que una determinada fracción o grupo estando opcionalmente sustituido o sustituido con un determinado sustituyente, se entenderá que dicha fracción o grupo no está sustituido.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente memoria no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término “aproximadamente” se utiliza de manera explícita o no, cada cantidad dada en la presente memoria pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se infiere en base a la habilidad ordinaria en la técnica, que incluye equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor determinado. Siempre que un rendimiento se dé como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

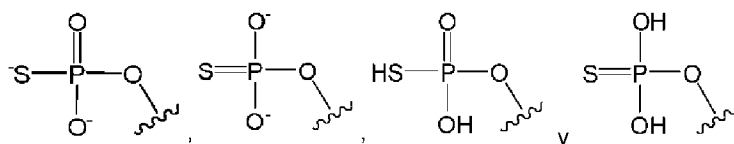
Los términos solución “tamponada” o solución “tampón” se utilizan en la presente memoria indistintamente según su significado convencional. Las soluciones tamponadas se utilizan para controlar el pH de un medio, y su elección, utilización y función es conocido por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand’s Encyclopedia of Chemistry, pág. 261, 5.ª ed. (2005), que describe, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los constituyentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo $MgSO_4$ y $NaHCO_3$ a una solución en una relación 10:1 p/p para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7,5.

Se pretende que cualquier fórmula dada en la presente memoria represente compuestos que tengan estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en la presente memoria pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisómeras y mezclas de los mismos. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, *cis* y *trans* isómeros), como tautómeros, o como atropisómeros.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros”, y los que son imágenes especulares que no son superponibles entre sí se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, y es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (*es decir*, como isómeros (+)- o (-)-, respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina “mezcla racémica”.

Los “tautómeros” se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de los electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo es las formas ácidas y nitrosas del fenil nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base. Por ejemplo, se pretende que todos los tautómeros de un fosfato y un grupo fosforotioato estén incluidos. Los ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:







Además, todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidas en la técnica están destinados a incluirse, incluyendo tautómeros de bases de purina naturales y no naturales, y bases de pirimidina.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la obtención de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de esta presente descripción pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros individuales (*R*)-o (*S*) o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica.

Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero pretenden indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos (*R*^{*}) o (*S*^{*}) o (**R*) o (**S*) se utiliza en el nombre para indicar que la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente es desconocida. Por lo tanto, un compuesto designado como (*R*^{*}) o (**R*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (*R*) o (*S*). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran utilizando (*R*) y (*S*).

Los símbolos  y  se utilizan como se indica en la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas en la presente memoria. Análogamente, los símbolos  y  se utilizan como se indica en la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas en la presente memoria.

Además, cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende referirse también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente. Ciertos compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o complejación de los compuestos de la presente descripción con uno o más solventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse como cocrystalos. En ciertas realizaciones de la presente descripción, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) fueron de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en una forma cristalina. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

La referencia a un compuesto en la presente descripción significa una referencia a cualquiera de: (a) la forma realmente mencionada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se considera el compuesto cuando se menciona. Por ejemplo, la referencia en la presente memoria a un compuesto tal como R-COOH,

abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, $R\text{-COOH}_{(s)}$, $R\text{-COOH}_{(sol)}$ y $R\text{-COO}^-_{(sol)}$. En este ejemplo, $R\text{-COOH}_{(s)}$ se refiere al compuesto sólido, ya que podría ser, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; $R\text{-COOH}_{(sol)}$ se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y $R\text{-COO}^-_{(sol)}$ se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, como la forma disociada del compuesto en un medio acuoso, tanto si dicha forma disociada deriva de $R\text{-COOH}$, de una sal del mismo o de cualquier otra entidad que ceda $R\text{-COO}^-$ al disociarse en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como “exponer una entidad al compuesto de fórmula $R\text{-COOH}$ ” se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto $R\text{-COOH}$ que existe, o existe, en el medio en el que tiene lugar dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como “hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula $R\text{-COOH}$ ” se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma químicamente relevante, o formas, de dicha entidad que existe, o existe, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma químicamente relevante, o formas, del compuesto $R\text{-COOH}$ que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. En este sentido, si dicha entidad está por ejemplo en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto $R\text{-COOH}$ está en dicho mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies tales como $R\text{-COOH}_{(ac)}$ y/o $R\text{-COO}^-_{(ac)}$, donde el subíndice “(ac)” significa “acuoso” según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no pretende, sin embargo, ser una limitación, sino meramente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros básicos de nitrógeno, tales como los de aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o transformadas según formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomerismo, solvólisis, incluida la hidrólisis, solvatación, incluida la hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan ejemplos adicionales en este sentido en la presente memoria porque cualquier experto en la técnica conoce estas interacciones y transformaciones en un medio dado.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se incluye en la presente memoria haciendo referencia a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se menciona explícitamente en su forma zwitteriónica. Los términos tales como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos de compuesto(s) zwitteriónico(s) son nombres estándar proporcionados por la IUPAC que son muy conocidos y parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. A este respecto, al nombre de zwitterión se le asigna el nombre de identificación CHEBI:27369 por las entidades químicas de interés biológico (ChEBI) de entidades moleculares. Como generalmente se conoce bien, un compuesto zwitteriónico o zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se denominan por el término “sales internas”. Otras fuentes se refieren a estos compuestos como “iones dipolares”, aunque el último término se considera por otras fuentes adicionales como un mal nodo. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H_2NCH_2COOH y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterión $^+H_3NCH_2COO^-$. Los iones zwitteriónicos, los compuestos dipolares, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta presente descripción, como sería en cualquier caso apreciar por los expertos en la técnica. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las realizaciones que reconocerían los expertos en la técnica, no se proporciona explícitamente en la presente memoria ninguna estructura de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de la presente descripción. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta presente descripción. No se proporcionan ejemplos adicionales en este sentido en la presente memoria porque los expertos en la técnica conocen las interacciones y las transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado.

Cualquier fórmula dada en la presente memoria también pretende representar formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente memoria, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, deuterio (es decir, D o 2H); o tritio (es decir, T o 3H)), técnicas de detección u obtención de imágenes tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluye ensayos de distribución de tejido de fármacos o sustratos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir, 2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de esta presente descripción y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Cuando se refiere a cualquier fórmula dada en la presente descripción, la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

Según las consideraciones interpretativas anteriores sobre las asignaciones y la nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en la presente memoria a un conjunto implica, cuando es químicamente significativa y a menos que se indique lo contrario, referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y referencia a cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto mencionado explícitamente.

A modo de primer ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si el sustituyente $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 y el sustituyente $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta presente memoria dadas según las opciones $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; y equivalentes de cada una de dichas opciones. La terminología más corta “ $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4 ” se utiliza en consecuencia en la presente memoria por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en la presente memoria. La convención anterior dada en la presente descripción para los sustituyentes se extiende, cuando es aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , N, L, R, T, Q, W, X, Y y Z cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente memoria.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta presente descripción comprenden las diversas agrupaciones que pueden fabricarse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de segundo ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si se describe en la presente memoria que el sustituyente $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 , y S_3 , este listado se refiere a realizaciones de la presente memoria para las que $S_{ejemplo}$ es S_1 , $S_{ejemplo}$ es S_2 , $S_{ejemplo}$ es S_3 , $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 , $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta “ $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ” se utiliza en consecuencia en la presente memoria por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en la presente memoria. La convención anterior dada en la presente descripción para los sustituyentes se extiende, cuando es aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , N, L, R, T, Q, W, X, Y y Z cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente memoria.

La nomenclatura “ C_{i-j} ” con $j > i$, cuando se aplica a la presente memoria a una clase de sustituyentes, intenta referirse a realizaciones de esta presente descripción para la cual todos y cada uno de los números de miembros de carbono, desde la i hasta la j incluyendo i y j se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-4} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2), realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3) y realizaciones que tienen cuatro miembros de carbono (C_4).

El término $C_{n,m}$ alquilo se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total n de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq n \leq m$, con $m > n$. Cualquier disustituyente al que se hace referencia en la presente memoria pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permiten más de una de dichas posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente $-A-B$, donde $A \neq B$, se refiere en la presente memoria a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

La presente descripción incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), preferentemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en la presente memoria, y métodos de tratamiento mediante la utilización de tales sales.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o la agencia correspondiente en los países distintos de los Estados Unidos, o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para la utilización en animales, y más particularmente, en seres humanos.

Por “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende una sal de un ácido o base libre de los compuestos representados por la Fórmula (I) que no sea tóxica, biológicamente tolerable o biológicamente adecuada para su administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Véase, en general, G.S. Paulekuhn, et al., “Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”, J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, y col., “Pharmaceutical Salts”, J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellos que son farmacológicamente eficaces y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales y, en consecuencia, reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “composición” o “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de al menos un compuesto proporcionado en la presente memoria con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, solvente o material encapsulante, involucrado en llevar o transportar como se describe en la presente memoria dentro del paciente o hacia el mismo, de forma que pueda realizar su función prevista. Típicamente, tales construcciones son llevadas o transportadas desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada excipiente debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluido el compuesto proporcionado en la presente memoria, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes taponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol de etilo; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Como se utiliza en la presente memoria, “excipiente farmacéuticamente aceptable” también incluye cualquiera y todos los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes retardantes de la absorción, y similares que son compatibles con la actividad del compuesto proporcionado en la presente memoria, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios a las composiciones. El “portador farmacéuticamente aceptable” puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto proporcionado en la presente memoria. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas proporcionado en la presente memoria son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo en (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora a la presente memoria como referencia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “fisiológicamente aceptable”, se refiere a un portador, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Como se utiliza en la presente memoria, un “excipiente” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Como se utiliza en la presente memoria, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, puede utilizarse un diluyente para aumentar la mayor parte de un fármaco potente cuya masa sea demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administre por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada, tal como, sin limitación, una solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Como se utiliza en la presente memoria, un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

El término “estabilizador”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a polímeros capaces de inhibir o prevenir químicamente la degradación de un compuesto de Fórmula I. Los estabilizantes se añaden a las formulaciones de compuestos para mejorar la estabilidad química y física del compuesto.

El término “comprimido”, como se utiliza en la presente memoria, indica una forma de dosificación sólida de dosis única administrable por vía oral que puede producirse comprimiendo una sustancia farmacológica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con excipientes adecuados (p. ej., cargas, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y/o tensioactivos) mediante procesos convencionales de formación de comprimidos. El comprimido se puede producir utilizando métodos de granulación convencionales, por ejemplo, granulación húmeda o seca, con trituración opcional de los gránulos con posterior compresión y recubrimiento opcional. El comprimido también se puede producir mediante secado por pulverización.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “cápsula” se refiere a una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un recipiente soluble duro o blando o “cubierta”. El recipiente o la cubierta se pueden formar a partir de gelatina, almidón y/u otras sustancias adecuadas.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos “cantidad eficaz”, “cantidad farmacéuticamente eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar

el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser una reducción o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica utilizando experimentación rutinaria.

5 El término “combinación”, “combinación terapéutica”, “combinación farmacéutica” o “producto de combinación” como se utiliza en la presente memoria se refiere a una combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse independientemente, al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente donde estos intervalos de tiempo permiten que las parejas de combinación muestren un efecto cooperativo, p. ej., efecto sinérgico.

10 El término “moduladores” incluye tanto inhibidores como activadores, donde los “inhibidores” se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente el ensamblaje del VHE y otras funciones de la proteína central del VHE necesarias para la replicación del VHE o la generación de partículas infecciosas.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” o “tratar” se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la presente memoria (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente o aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o línea celular aislado de un paciente (p. ej., para diagnóstico o aplicaciones ex vivo), que tiene una infección por VHE, un síntoma de infección por VHE o el potencial de desarrollar una infección por VHE, con el fin de curar, sanar, reducir, aliviar, alterar, remediar, mitigar, mejorar o afectar la infección por VHE, los síntomas de infección por VHE o el potencial de desarrollar una infección por VHE. Dichos tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, basándose en el conocimiento obtenido del campo de la farmacogenómica.

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término “prevenir” o “prevención” significa que no se produjo ningún trastorno o desarrollo de enfermedades si no se había producido ningún trastorno adicional o desarrollo de enfermedades si ya había desarrollo del trastorno o enfermedad. También se considera la capacidad de evitar algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad.

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término “paciente”, “individuo” o “sujeto” se refiere a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y marinos. Preferentemente, el paciente, sujeto o individuo es humano.

30 En los métodos de tratamiento según la presente descripción, una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la presente descripción se administra a un sujeto que padece o se diagnostica como que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Una “cantidad eficaz” significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente memoria pueden determinarse mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, p. ej., el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o continua del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos, y el criterio del médico que realiza el tratamiento. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (p. ej., BID, TID, QID, y en una realización, BID). Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, por ejemplo aproximadamente 15 a 250 mg/kg/día, o aproximadamente 20 a 200 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (p. ej., BID, TID, QID, y en una realización, BID). Una dosis alta puede ser de aproximadamente 200 mg/kg/día, mientras que una dosis media puede ser de aproximadamente 70 mg/kg/día y una dosis baja puede ser de aproximadamente 20 mg/kg/día. Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

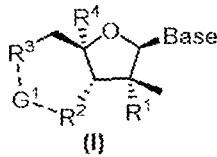
35 Un ejemplo de dosis de un compuesto es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto de la presente memoria utilizado en las composiciones descritas en la presente memoria es inferior a aproximadamente 10.000 mg, o inferior a aproximadamente 8000 mg, o inferior a aproximadamente 6000 mg, o inferior a aproximadamente 5000 mg, o inferior a aproximadamente 3000 mg, o inferior a aproximadamente 2000 mg, o inferior a aproximadamente 1000 mg, o inferior a aproximadamente 500 mg, o inferior a aproximadamente 200 mg, o inferior a aproximadamente 50 mg. Del mismo modo, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, otro fármaco para el tratamiento del VHE) como se describe en la presente memoria es inferior a aproximadamente 1000 mg, o inferior a aproximadamente 800 mg, o inferior a aproximadamente 600 mg, o inferior a aproximadamente 500 mg, o inferior a aproximadamente 400 mg, o inferior a aproximadamente 300 mg, o inferior a aproximadamente 200 mg, o inferior a aproximadamente 100 mg, o menos de aproximadamente 50 mg, o menos de aproximadamente 40 mg, o menos de aproximadamente 30 mg, o menos de aproximadamente 25 mg, o menos de aproximadamente 20 mg, o menos de aproximadamente 15 mg, o menos de aproximadamente 10 mg, o menos de aproximadamente 5 mg, o menos de aproximadamente 2 mg, o menos de aproximadamente 1 mg, o menos de aproximadamente 0,5 mg y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales del mismo.

Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier recurrencia de los síntomas.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados a continuación son parte de la invención reivindicada solo en la medida en que estén abarcados por la Subfórmula (Ia).

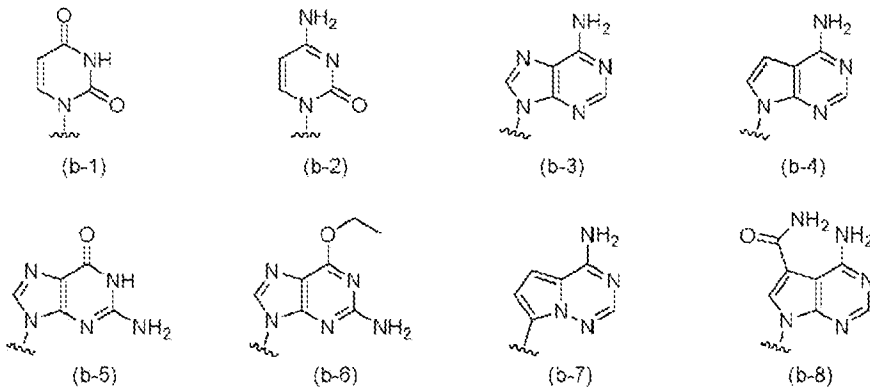
En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria compuestos de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

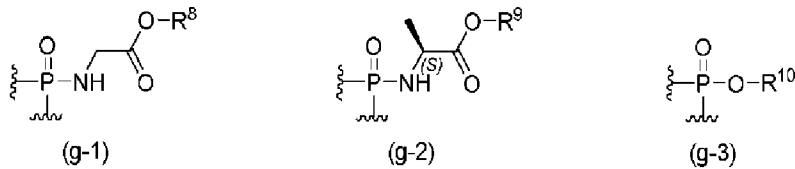
en donde:

La base se selecciona del grupo que consiste en (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) y (b-8):



R¹ se selecciona del grupo que consiste en OH y F;

G¹ está ausente, o G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3):



'-' es un enlace cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3); y '-' está ausente cuando G¹ está ausente;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₄;

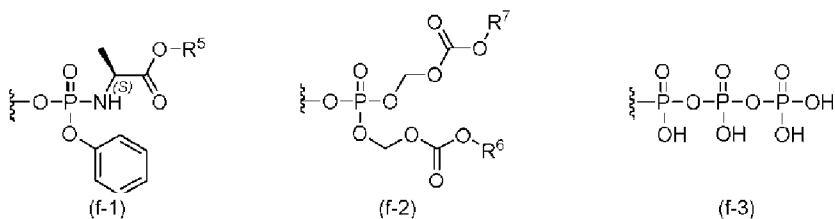
R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C₂₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆; en donde cuando G¹ está ausente;

R² es OH cuando G¹ está ausente; y R² es -O- cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3);

R³ es -O- cuando G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3); y

R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1), (f-2) y (f-3) cuando G¹ está ausente:

5



10

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

15

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

en donde cuando G¹ está presente;

20

R² es O;

R³ es O; y

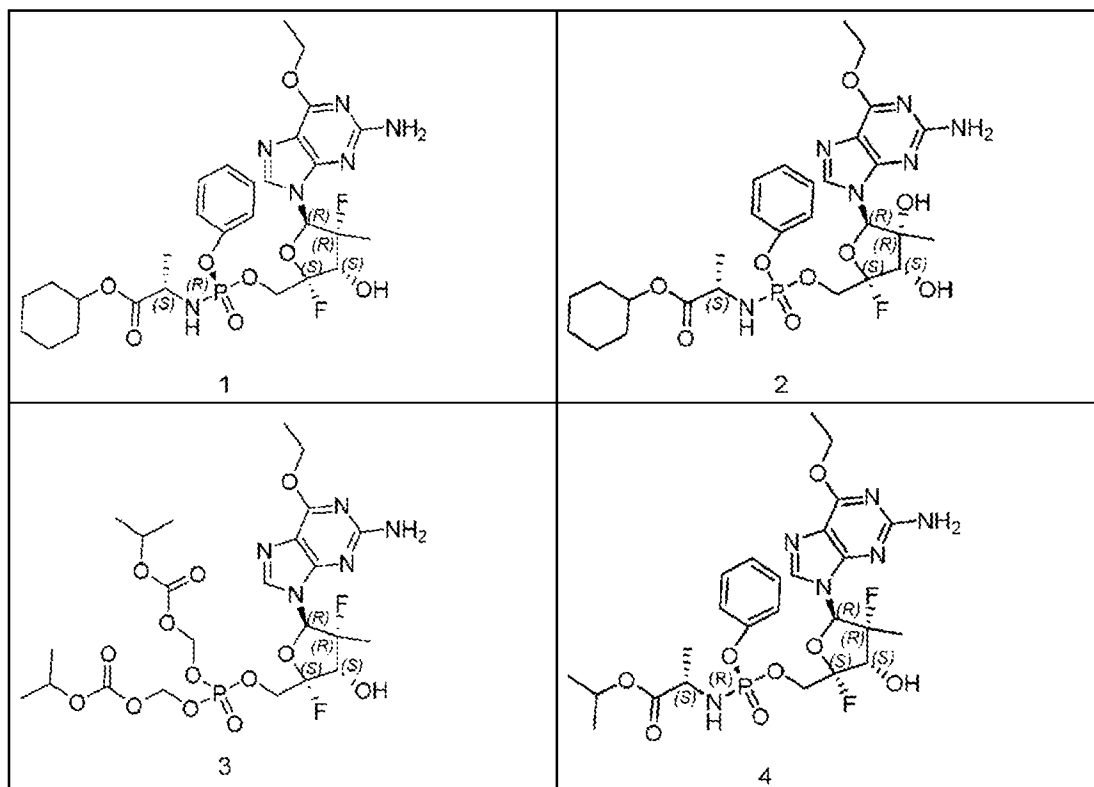
25

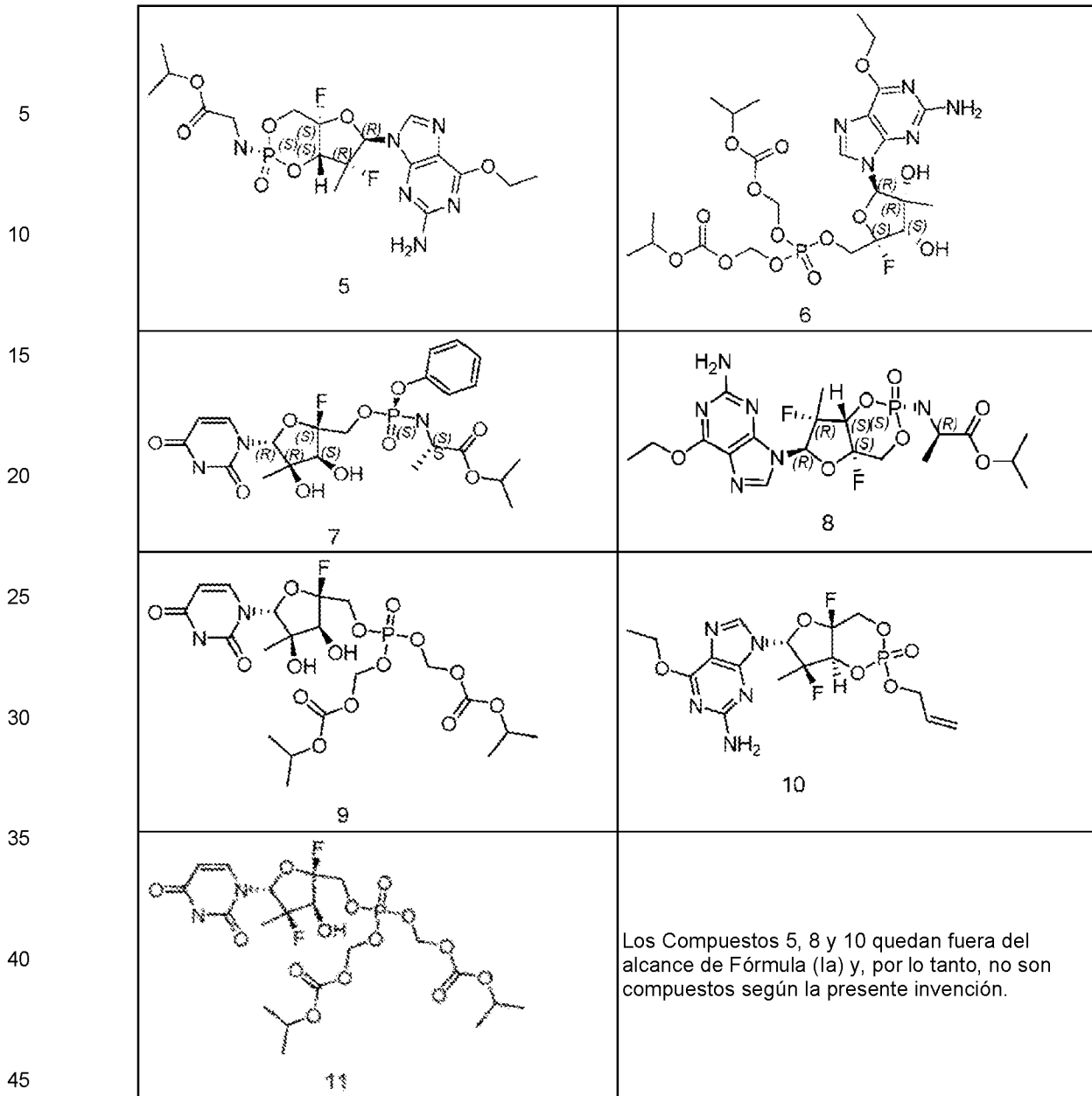
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y F.

En una realización, la base se selecciona del grupo que consiste en un grupo de Fórmula (b-1) y un grupo de Fórmula (b-6). En otra realización, en donde G¹ está ausente, R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1) y (f-2). En aun otra realización, G¹ es (g-1) y R⁸ es alquilo C₁₋₄. En aun otra realización, G¹ es (g-2). En otra realización, G¹ es (g-3) y R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₃. En otra realización, R⁵ es cicloalquilo C₆.

30

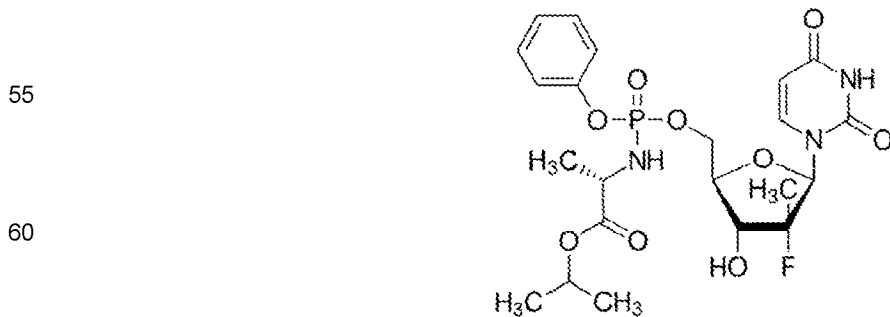
En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:





o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el compuesto no es (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il]metoxi-fenoxifosforil]amino]propanoato de isopropilo:

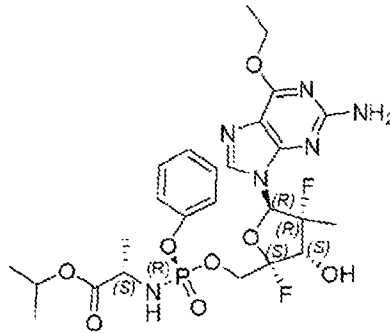


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto es:

5

10



15

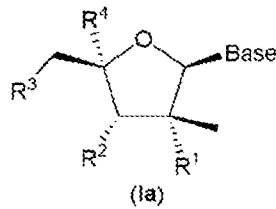
4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

Según la presente invención, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia)

25



(Ia)

30

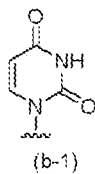
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

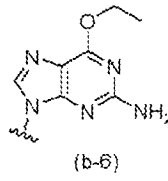
35

la base se selecciona del grupo que consiste en (b-1) y (b-6):

40



(b-1)



(b-6)

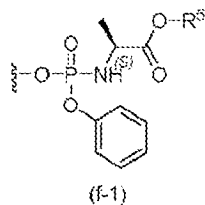
45

R¹ se selecciona del grupo que consiste en OH y F;

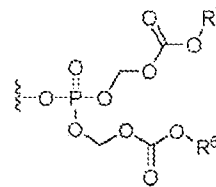
R² es OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1) y (f-2):

50



(f-1)



(f-2)

55

60

R⁴ es F;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

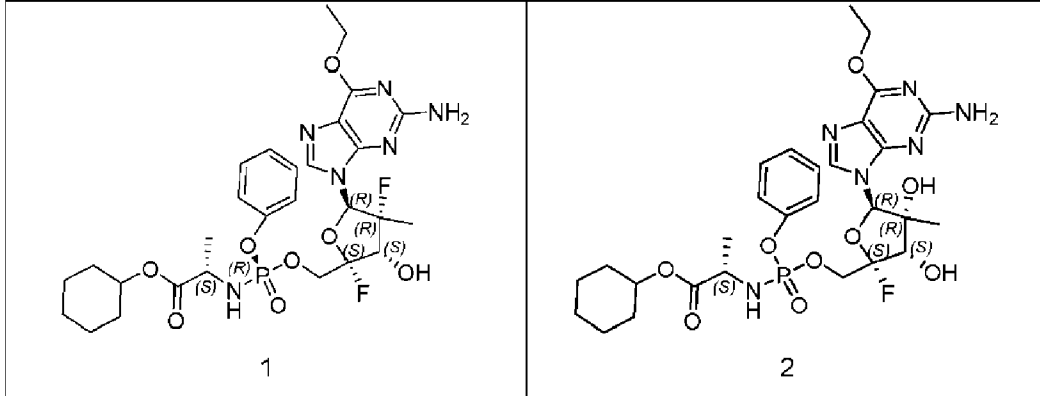
65

R⁷ es alquilo C₁₋₄.

En una realización de Fórmula (Ia), R⁵ es cicloalquilo C₃.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

5



10

15

20

25

30

35

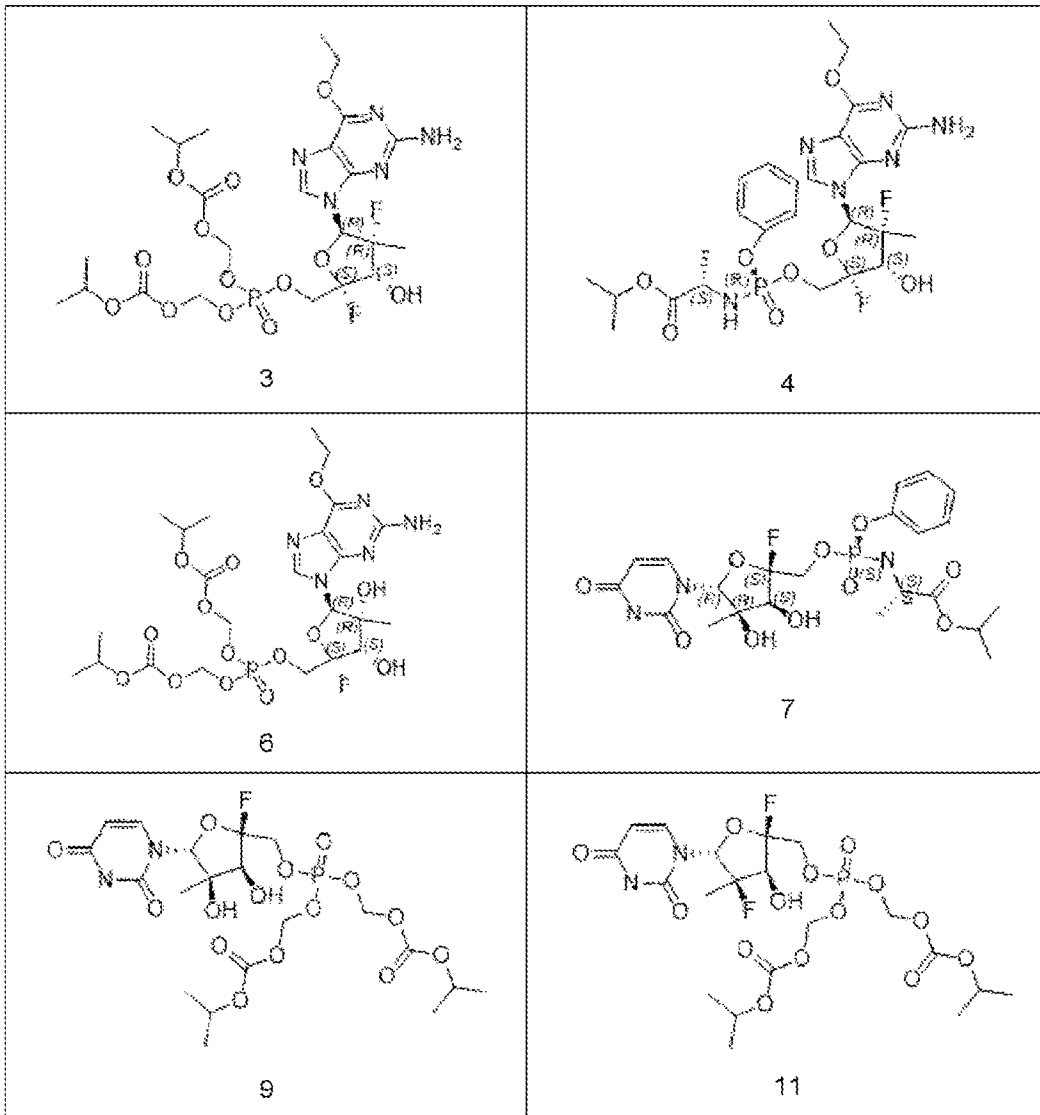
40

45

50

55

60

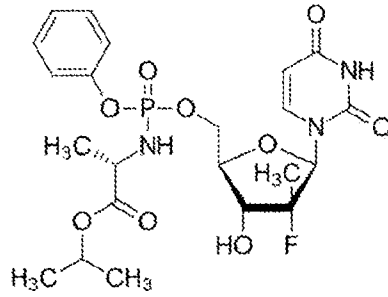


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 En una realización, el compuesto no es (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurán-2-il]metoxi-fenoxifosforil]amino]propanoato de isopropilo:

5

10



15

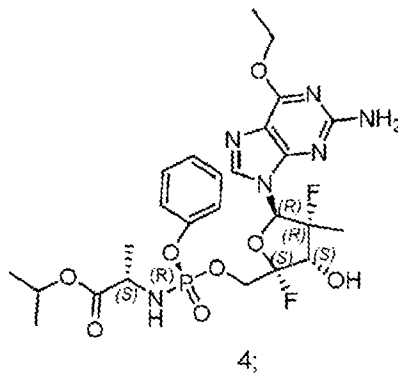
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de Fórmula (1a), el compuesto es:

20

25

30

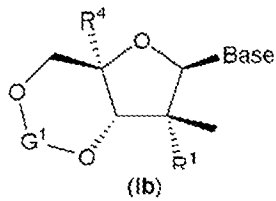


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

Según un aspecto que no está abarcado por la presente invención, en la presente memoria se proporcionan compuestos de Fórmula (1b):

40



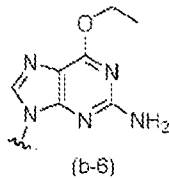
45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

La base es (b-6):

50

55



R¹ es F;

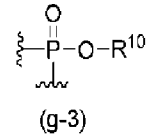
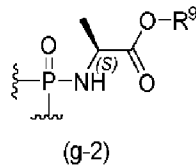
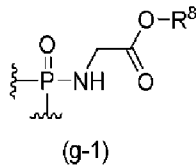
60

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y F;

G¹ se selecciona del grupo que consiste en (g-1), (g-2) y (g-3):

65

5



'-' es un enlace

10

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₄; y

15

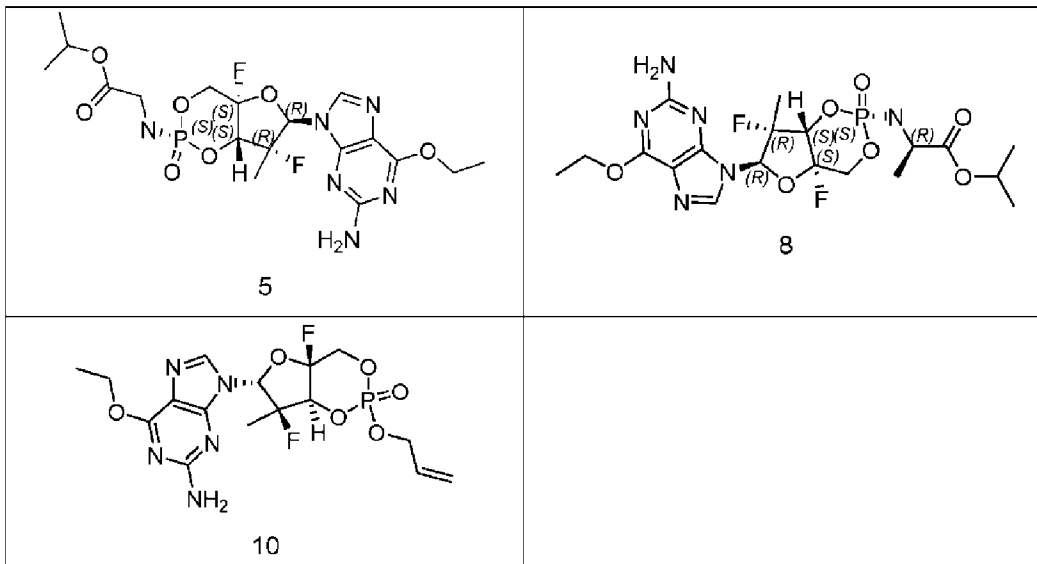
R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₂₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆.

En un aspecto de Fórmula Ib, G¹ es (g-1) y R⁸ es alquilo C₁₋₄. En aun otro aspecto de Fórmula Ib, G¹ es (g-2). En aun otra realización de Fórmula Ib, G¹ es (g-3) y R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₃. En otra realización de Fórmula Ib, R⁵ es cicloalquilo C₆.

20

En un aspecto el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

25



35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

Los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y/o mediante variantes de dichos métodos usando experimentación rutinaria guiada por las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. Los compuestos según la presente invención son los compuestos de Fórmula (Ia).

50

Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son aquellas que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia).

55

Algunas realizaciones descritas en esta memoria se refieren al uso de una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

60

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas, donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación, o diluyentes, excipientes, o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos descritos en la presente memoria son conocidas por los expertos en la técnica.

65

Como se utiliza en la presente memoria, el término “composición” o “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la presente memoria con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente, o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la presente memoria dentro o hacia el paciente de modo que pueda realizar su función pretendida. Típicamente, tales construcciones son llevadas o transportadas desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil dentro de la presente memoria, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes taponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol de etilo; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se utiliza en la presente memoria, “portador farmacéuticamente aceptable” también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardadores de la absorción, y similares, que sean compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la presente memoria, y fisiológicamente aceptables para el paciente. También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios en las composiciones. El “portador farmacéuticamente aceptable” puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la presente memoria. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas utilizadas en la práctica de la presente memoria se conocen en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA).

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que no es tóxica, biológicamente tolerable, y de otro modo biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como excipiente, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos y técnicas de composición adecuados conocidas o que están disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos de la invención mediante una vía de administración adecuada, p. ej., vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la presente descripción pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para producir una dosificación de, p. ej., de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5g diariamente puede lograrse mediante dosificación una vez, dos, tres o cuatro veces al día.

Los comprimidos orales pueden incluir un compuesto según la presente memoria mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los excipientes orales líquidos ilustrativos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la presente descripción pueden mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el compuesto de la presente descripción con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro excipiente adecuado antes de su utilización. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); excipientes no acuosos, p. ej., aceite (p. ej., aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Los agentes activos de esta presente descripción también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para utilización parenteral, que incluye las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la presente descripción pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los excipientes acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que se puede extraer la dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrado que se puede utilizar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclados con un excipiente farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un excipiente farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco al excipiente. Otro modo de administración de los compuestos de la presente descripción puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

Los compuestos de la presente memoria pueden administrarse para usar alternativamente en los métodos de esta presente memoria por inhalación, a través de las vías nasales u orales, p. ej., en una formulación de pulverización que también contiene un portador adecuado.

Métodos de tratamiento

Los métodos de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, a los que se hace referencia en esta descripción, no forman parte de la presente invención como tales, sino que se describen en la presente memoria en relación con compuestos y composiciones farmacéuticas para usar en dichos métodos para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia, según la presente invención. Los compuestos para usar en los métodos de tratamiento según la presente invención son los compuestos de Fórmula (Ia).

En la presente memoria se proporcionan métodos para mejorar y/o tratar una infección por VHE, que pueden incluir administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad eficaz de uno o más compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en la presente memoria, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en la presente memoria, en donde los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria pueden ser de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otras realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria, para usar en la mejora o el tratamiento de una infección por el VHE, o una composición farmacéutica para usar en la mejora o el tratamiento de una infección por VHE como se describe en la presente memoria que incluye uno o más compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en la presente memoria, en donde los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria pueden ser de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la presente memoria también se describen métodos para inhibir la replicación vírica de un paramixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización, el método para inhibir la replicación vírica de un VHE es un método in vitro.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), y/o una composición

farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede utilizar para tratar, mejorar y/o prevenir uno o más síntomas de una infección provocada por una infección por VHE (p. ej., mediante su administración a un sujeto que necesite del mismo). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar, mejorar y/o prevenir uno o más de los siguientes síntomas causados por una infección por VHE: fiebre, ictericia, disminución del apetito (anorexia), náuseas, vómitos, dolor abdominal, picazón, erupción cutánea y/o dolor articular.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede utilizar para tratar y/o mejorar una infección vírica del aparato respiratorio superior provocada por una infección por VRS. Por ejemplo, en una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para retrasar o prevenir la progresión de una infección por VHE a una infección crónica por VHE en un sujeto al que se administra el compuesto o la sal. En una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar o tratar una enfermedad asociada al VHE o una enfermedad inducida por el VHE (p. ej., una enfermedad crónica inducida por el VHE) en un sujeto al que se administra el compuesto o la sal. En una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para retrasar o prevenir el agravamiento de una enfermedad asociada al VHE o una enfermedad inducida por el VHE (p. ej., una enfermedad crónica inducida por el VHE) en un sujeto al que se administra el compuesto o la sal. Los ejemplos de dichas enfermedades asociadas al VHE o enfermedades inducidas por el VHE (crónicas) incluyen pancreatitis aguda, insuficiencia hepática fulminante, síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, anemia hemolítica (por ejemplo, en un sujeto con deficiencia de G6PD), glomerulonefritis, glomerulonefritis con síndrome nefrótico, crioglobulinemia, crioglobulinemia mixta y/o trombocitopenia.

En algunos casos, una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden usarse para tratar, mejorar y/o prevenir una más afecciones fibróticas o relacionadas con la fibrótica que están relacionadas con una infección causada por un VHE (p. ej., mediante la administración de una cantidad eficaz a un sujeto que lo necesite). En una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar (p. ej., retrasar o prevenir la progresión de) una fase de fibrosis en un sujeto que tiene una infección por el VHE al que se administra el compuesto o la sal. Por ejemplo, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar el grado de daño hepático en un sujeto que tiene una infección por VHE al que se administra el compuesto o la sal, en donde el daño hepático es causado o agravado por una infección por VHE (incluida la infección crónica por VHE). En otra realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar la fibrosis (por ejemplo, retrasar o prevenir la progresión de la fibrosis) en un sujeto que tiene una infección por el VHE al que se administra el compuesto o la sal. Por ejemplo, en una realización, se puede usar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir la cirrosis (por ejemplo, retrasar o prevenir la progresión de una fase anterior de la fibrosis hepática a una fase cirrótica) en un sujeto que tiene una infección por el VHE (incluyendo la infección crónica por el VHE) al que se administra el compuesto o la sal.

En algunas realizaciones, las características particulares de un sujeto se tienen en cuenta cuando se utiliza un compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o se lleva a cabo un método como se describe en la presente memoria. Además de identificarse como un sujeto que necesita tratamiento para una afección como se describe en la presente memoria (tal como una infección por el VHE), un sujeto también puede identificarse sobre la base de una característica particular que resulta en la vulnerabilidad a la infección por el VHE o sus efectos. Por ejemplo, en una realización, el sujeto tiene anemia hemolítica y también tiene el factor de riesgo hereditario: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD). En diversas realizaciones, el sujeto puede necesitar tratamiento para una afección como se describe en la presente memoria (tal como una infección por el VHE) y también para una mujer embarazada, un sujeto inmunodeprimido, un sujeto inmunodeficiente y/o un paciente con trasplante de órganos. Por lo tanto, cualquiera de las etapas de administración de compuestos o sales de los métodos descritos en la presente memoria se puede llevar a cabo junto con una etapa de identificación de una o más características clínicamente relevantes del sujeto. Por ejemplo, una realización proporciona un método para mejorar o tratar una infección por hepatitis E (VHE) que comprende identificar a una mujer embarazada que lo necesite y administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar la infección por VHE y, por lo tanto, prevenir o retrasar la progresión a una insuficiencia hepática fulminante.

En algunas realizaciones, las características particulares del VHE se tienen en cuenta cuando se utiliza un compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o se lleva a cabo un método como se describe en

la presente memoria. Por ejemplo, como se indicó anteriormente, el VHE puede ser de genotipo 1, genotipo 2, genotipo 3 o genotipo 4, con varios subtipos conocidos. Además de identificarse como un sujeto que necesita tratamiento para una afección como se describe en la presente memoria (tal como una infección por el VHE), un sujeto también puede identificarse sobre la base de una característica particular del propio VHE, como el genotipo.

En algunos casos, las características particulares del compuesto (o sal) descrito en la presente memoria se tienen en cuenta cuando se usa el compuesto o se lleva a cabo un método como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden tener diversas potencias. En una realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una EC_{50} de 0,30 μM o menos; una EC_{50} de 0,25 μM o menos, una EC_{50} de 0,20 μM o menos; o una EC_{50} μM de 0,15 o menos. En una realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una EC_{50} de aproximadamente 1,3 μM o menos; una EC_{50} de aproximadamente 1,20 μM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 0,9 μM o menos; o una EC_{50} de aproximadamente 0,75 μM o menos. Los datos de potencia para las realizaciones ilustrativas de los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan en los ejemplos siguientes. La solicitud se refiere más particularmente a aquellos compuestos según se definen en la presente memoria que muestran una EC_{50} inferior a 0,30 μM (más particularmente de 0,25 μM o menos, o de 0,20 μM o menos, o de 0,15 μM o menos) para la inhibición del ADN del VHE, por ejemplo, en la línea celular Huh7 (p. ej., según se describe en el ejemplo 2 a continuación), más particularmente una EC_{50} inferior a 0,30 μM (más particularmente de 0,25 μM o menos, o de 0,20 μM o menos, o de 0,15 μM o menos) para la inhibición del ADN del VHE cuando se mide 3 días después de que el compuesto se haya colocado en el cultivo celular Huh7 (p. ej., como se describe en el ejemplo 2 a continuación). Como se utiliza en la presente memoria, la mitad de la concentración eficaz máxima (EC_{50}) se entiende según su significado general en el campo. Puede referirse más particularmente a la concentración de un compuesto que induce una respuesta a medio camino entre el valor basal y el máximo, normalmente después de un tiempo de exposición específico. El valor EC_{50} se utiliza comúnmente como una medida de la potencia de un compuesto, y un valor inferior generalmente indica una potencia superior.

Los expertos en la técnica conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección vírica, tal como una infección por VHE. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo de seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, y/u otro indicador de la respuesta de la enfermedad.

Los compuestos de la solicitud también pueden ser útiles para tratar o mejorar una infección o infecciones víricas distintas de una infección por el VHE, por ejemplo, en el tratamiento de una o más infecciones seleccionadas entre la infección por el VHB (crónica), la infección por el VHC y la infección por el dengue.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que es eficaz para reducir las titulaciones víricas hasta niveles no detectables, por ejemplo, hasta de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000, hasta de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000, o hasta de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 copias del genoma/mL de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que es eficaz para conseguir una reducción en la titulación vírica en el suero del sujeto comprendida en el intervalo de una reducción de aproximadamente 1.5-log a aproximadamente 2.5-log, una reducción de aproximadamente 3-log a aproximadamente 4-log o una reducción superior a aproximadamente 5-log en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, en una realización la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevo tras la finalización del régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 semana tras la finalización). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una reducción de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un VHE respecto a los niveles previos al tratamiento en un sujeto, tal como se determina tras la finalización del régimen de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después de la finalización). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser como resultado una reducción de la replicación de un VHE respecto a los niveles previos al tratamiento comprendida en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces.

Como será evidente para un experto en la técnica, la dosificación útil *in vivo* que se administrará y el modo particular de administración, variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares o las sales farmacéuticamente aceptables empleadas de los mismos y la utilización específica para la que se empleen estos compuestos. La determinación de niveles de dosis eficaces, es decir, los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser realizada por un experto en la técnica utilizando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en seres humanos y en estudios *in vitro*.

La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosificaciones pueden basarse y calcularse respecto al área superficial del paciente, como lo entienden los expertos en la técnica. Aunque la dosis exacta se determinará sobre una base, fármaco a fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosis. El régimen de dosis diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada principio activo, preferentemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, de 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el curso de uno o más días, según lo necesite el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

En casos donde se hayan establecido dosis humanas para compuestos para al menos alguna afección, se pueden utilizar aquellas mismas dosis, o dosis que estén entre aproximadamente 0,1 % y 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente 25 % y 250 % de la dosis humana establecida. Cuando no se establece una dosis para seres humanos, como será el caso de las composiciones farmacéuticas recién descubiertas, se puede inferir una dosis para seres humanos adecuada a partir de los valores ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente memoria en cantidades que superen, o incluso hayan excedido en mucho, el intervalo de dosis preferido mencionado anteriormente, para tratar eficazmente y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad de dosis y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo, que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o una concentración mínima eficaz (MEC). La MEC variará para cada compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para alcanzar la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, pueden utilizarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosis también se pueden determinar utilizando el valor de la MEC. Las composiciones deben administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre un 30-90 %, y lo más preferiblemente entre un 50-90 %. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede que no esté relacionada con la concentración plasmática.

Cabe señalar que el médico responsable del tratamiento sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración, en base a la toxicidad o disfunción orgánica. Por el contrario, el médico responsable del tratamiento también sabría ajustar el tratamiento a niveles más altos, si la respuesta clínica no fuese adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y a la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, por métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al discutido anteriormente puede utilizarse en medicina veterinaria.

Los compuestos y las sal farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria pueden evaluarse para determinar la eficacia y la toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, se puede establecer determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente humana. Los resultados de tales estudios, a menudo son predictivos de la toxicidad en los animales, tales como los mamíferos, o más específicamente, los seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de los compuestos particulares en un modelo animal, tales como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse mediante la utilización de métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, tales como los métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen apropiados.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

5

Compuesto 1

10

15

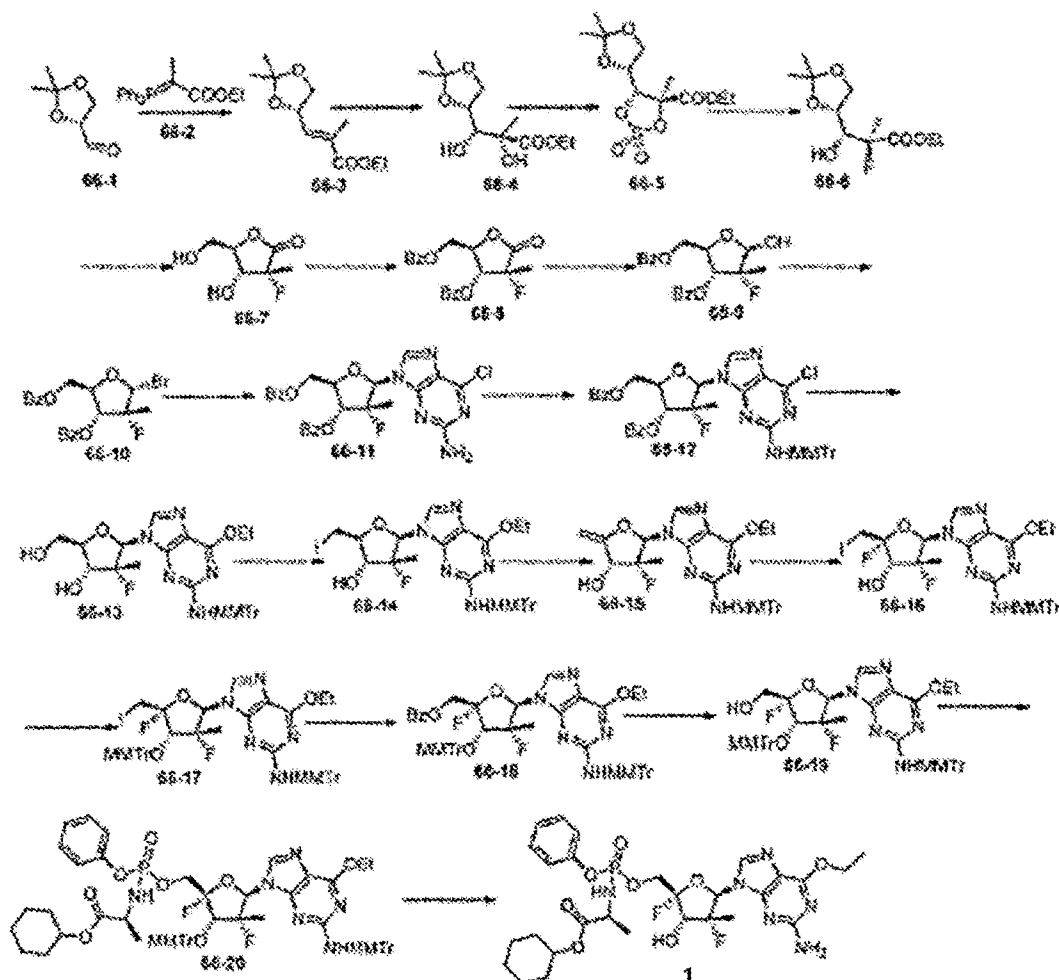
20

25

30

35

40



45 El Compuesto 66-2 (2648 g, 7,3 mol) se disolvió en diclorometano anhidro (10 l) y la solución se enfrió hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación en atmósfera de N_2 . El Compuesto 66-1 (1 kg, 7,69 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 l) y se añadió a la solución de 66-2 durante 30 minutos a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla agitada se dejó calentar a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida a sequedad y el residuo se suspendió en TMBE (6 l). La suspensión se filtró para eliminar Ph_3PO y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 66-3 en bruto (1230 g, 78,6 %). $^1\text{H NMR}$ (400 Hz) (CDCl_3): δ 6,65 (dt, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 4,82 (dd, $J = 14,8, 7,6\text{ Hz}$, 1H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,59 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 1,86 (d, $J = 1,2\text{ Hz}$, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H).

50 Se disolvió 66-3 en bruto (1230 g, 5,74 mol) en acetona (30 l) a $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió KMnO_4 (1107 g, 5,17 mol) en una porción. Después de agitarse a $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h, la reacción se interrumpió con sulfito de sodio ac. sat. (20 l). Después de 30 min, se formó una suspensión incolora. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EA (6 l). El filtrado se extrajo con EA ($3 \times 2\text{ l}$). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo sólido blanco. El residuo se disolvió en EA y se añadió PE para dar un precipitado. El sólido se recolectó por filtración y se recrystalizó 3 veces para dar 66-4 (770 g, 53,6 %) como un sólido blanco.

60 A una solución agitada de 66-4 (770 g, 3,1 mol) en DCM anhidro (5 l) y trietilamina (1,1 l, 8,05 mol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió lentamente cloruro de sulfurilo (300 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h, se diluyó con DCM (3 l) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice usando PE:EA = 1:0 a 10: 1 como eluyente para dar 66-5 (490 g, 50,6 %) como un aceite.

65 Se añadió fluoruro de tetraetilamonio hidrato (650 g, 3,7 mol) a una solución de 66-5 (490 g, 1,6 mol) en dioxano anhidro (3 l) y la mezcla se calentó hasta $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se enfrió después hasta temperatura

ES 2 982 564 T3

ambiente. Se añadió 2,2-dimetoxipropano (3 l) seguido de ácido clorhídrico acuoso por cono (200 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró hasta $\frac{1}{2}$ del volumen original y después se diluyó con EA (3 l). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio ac. sat. frío y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo con EA (1 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a baja presión para dar 66-6 en bruto (220 g, 70,8 %).

Se disolvió 66-6 en bruto (220 g, 0,89 mol) en etanol (2 l) y en cono acuoso. HCl (60 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró a presión reducida seguido de coevaporaciones con tolueno 3 veces para dar 66-7 como un sólido amarillo pálido (110 g).

El Compuesto 66-7 (110 g) se disolvió en piridina anhidra (1 l). Se añadió lentamente cloruro de benzoilo (200 ml, 1,67 mol) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se interrumpió con hielo y MeOH para formar un precipitado. Después de la filtración, el filtrado se lavó con MeOH para dar 66-8 (200 g, 61,2 %) como un sólido blanco.

A una solución de 66-8 (100 g, 269 mmol) en THF anhidro (1000 ml) se le añadió gota a gota una solución de tri-*tert*-butoxialuminohidruro de litio (400 ml, 1 M, 0,4 mol) a -78 °C en atmósfera de N_2 durante 30 min. La solución se agitó a -20 °C durante 1 h y la CCF (PE: EA = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado y se diluyó con EA. Después de la filtración, el filtrado se extrajo con EA. Las capas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para dar 66-9 (100 g, 100 %) como un aceite incoloro.

A una solución agitada de PPh_3 (140 g, 382 mol) en CH_2Cl_2 (1000 ml) se le añadió 66-9 (100 g, 269 mmol) a -20 °C en atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 15 min, se añadió CBr_4 (177 g, 382 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre -25 y -20 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó por debajo de -17 °C durante 20 min. Se añadió gel de sílice a la mezcla. La mezcla se filtró a través de columna de gel de sílice frío y se lavó con PE: EA (50: 1 a 4: 1). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida a t.a., para dar el producto de petróleo bruto. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice una segunda vez (PE: EA = 50: 1 a 4: 1) para dar 66-10 (isómero- α , 64 g, rendimiento: 55 %) como un aceite incoloro.

Una mezcla de 6-cloro-guanina (55,8 g, 316,5 mol) y *t*-BuOK (39,5 g, 352,7 mmol) en *t*-BuOH (500 ml) y MeCN (280 ml) se agitó durante 30 min. El compuesto 66-10 (48 g, 105,5 mmol) se añadió a t.a. y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante la noche. La reacción se controló por CCF (PE:EA = 2: 1). La mezcla se inactivó con NH_4Cl sólido. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y se lavó con MeCN. El filtrado se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice para dar 66-11 (33 g, 57 %).

A una solución de 66-11 (49 g, 93,1 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió AgNO_3 (31,7 g, 186 mmol), colidina (22,5 g, 186 mmol) y MMTrCl (43 g, 140 mmol) en pequeñas porciones en N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. y se monitoreó mediante TLC (PE:EA=4: 1). Después de la filtración, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión baja. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:ME = 20: 1 a 1: 1) para dar 66-12 (70 g, 94,2 %).

Se disolvió sodio (10,1 g, 439 mmol) en EtOH seco (600 ml) a 70 °C, y luego se enfrió hasta 0 °C. A una solución de 66-12 (70 g, 87,7 mmol) se añadió una solución de NaOEt recién preparada en porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. a t.a. Después de que la CCF y CLEM mostraran que la reacción se había completado, la reacción se interrumpió con dióxido de carbono. La mezcla se evaporó a baja presión y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 20:1) para dar 66-13 (50 g, rendimiento del 5 %) como un sólido amarillo.

Una mezcla de PPh_3 (35 g, 133,5 mol) y I_2 (31,75 g, 125 mmol) en piridina anhidra (600 ml) se agitó durante 30 min y después se añadió una solución de 66-13 (50 g, 83,3 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche, y se monitoreó mediante TLC (DCM:MeOH = 50: 1). La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar 66-14 (50 g, 84,7 %).

A una solución de 66-14 (37 g, 52,1 mmol) en THF seco (400 ml) se le añadió DBU (16 g, 105 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporaron a presión baja. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=10: 1 a 5: 1) para dar 66-15 (25 g, 61,1 %) como un sólido blanco.

A una solución enfriada con hielo de 66-15 (26 g, 44,6 mmol) en MeCN seco (300 ml) se añadió NIS (12,68 g, 56 mmol) y $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (10,6 g, 67 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a t.a. durante 2 horas, y se monitorizó mediante LCMS. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió con Na_2SO_3 saturado y solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 8: 1 a 1: 1) para dar 66-16 (21 g, 64,4 %) como un sólido blanco.

A una solución de 66-16 (21 g, 28,8 mol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió AgNO₃ (9,8 g, 59,6 mmol) y colidina (7 g, 59,8 mmol) y MMTrCl (13,1 g, 42,5 mmol) en pequeñas porciones en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. y la reacción se monitorizó mediante TLC (PE:EA=2:1). Después de la filtración, el filtro se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión baja. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice para dar 66-17 (25 g, rendimiento del 86,5 %).

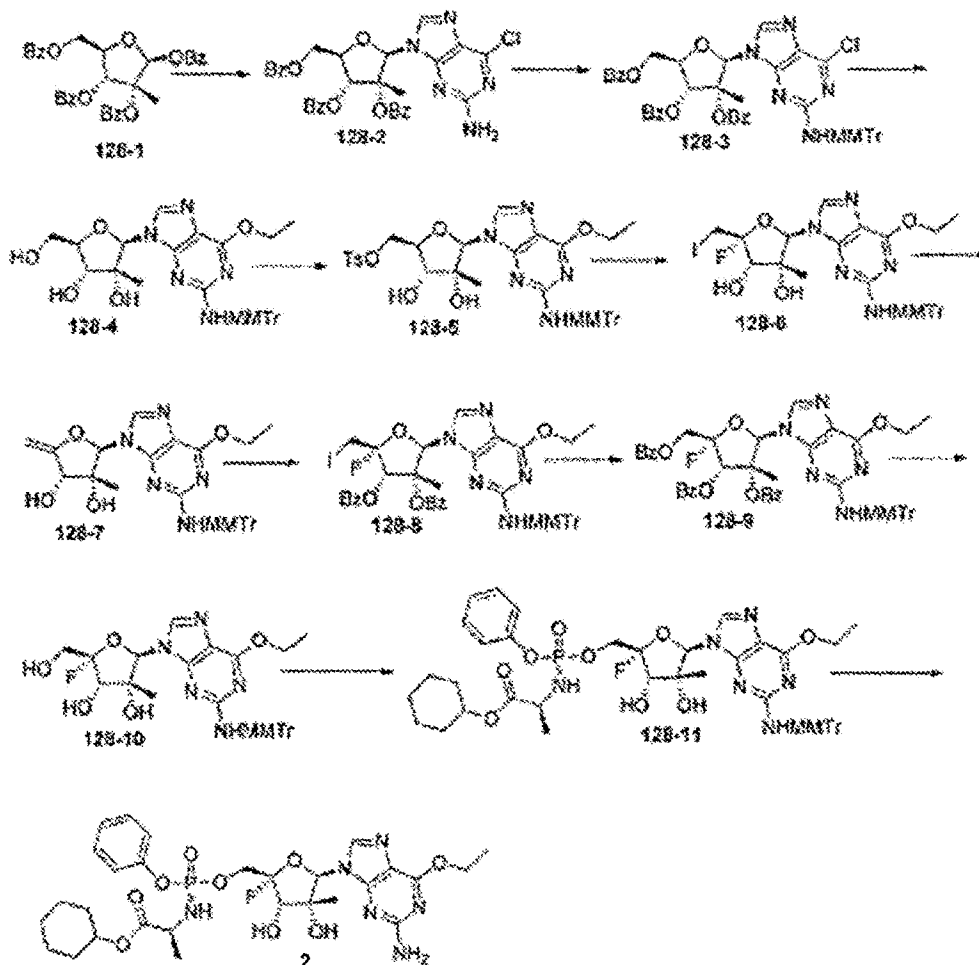
A una solución de 66-17 (22 g, 22 mmol) en DMF seco (500 ml) se añadió NaOBz (31,9 g, 220 mmol) y 15-crown-5 (48,4 g, 220 mmol), y la mezcla se agitó durante 72 h. a 95 °C. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La capa orgánica se evaporó a baja presión y el residuo se purificó usando una cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 66-18 (15 g, 68,8 %) como un sólido blanco.

El Compuesto 66-18 (15,2 g, 15,3 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces para retirar el FLO. El compuesto se trató con NH₃ en MeOH (7 N, 200 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. y la reacción se controló por CLEM. El residuo se concentró a baja presión y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 66-19 (11 g, 81 %) como un sólido blanco.

A una solución agitada de 66-20 (14 g, 15,73 mmol) en CH₃CN anhidro (150 ml) se le añadió N-metilimidazol (23,5 g, 283,9 mmol) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) seguido de una solución de fosforocloridato de fenil(ciclohexanoxi-L-alaninilo) (16,33 g, 47,2 mmol, disuelto en 50 ml de CH₃CN). La solución se agitó a 0 hasta 5 °C durante 12 h y después se diluyó con EA. La solución se lavó con solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a baja presión y el residuo se purificó sobre gel de sílice con PE: EA = 5: 1 como eluyente para dar 66-20 (17,62 g, 93,4 %) como un sólido blanco.

El Compuesto 66-20 (17,62 g, 14,7 mmol) se disolvió en AcOH al 80 % (200 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. Tras la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó en gel de sílice usando PE: EA = 2: 1 como eluyente para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo y agua para dar el compuesto 1 (5,25 g, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 655 [M+H]⁺.

Compuesto 2



- 5 El Compuesto 128-1 (50 g, 86,0 mmol) y 6-Cl-guanina (16,1 g, 98,2 mmol) se coevaporaron con tolueno anhidro 3 veces. A una solución de 128-1 en MeCN (200 ml) se añadió DBU (39,5 g, 258,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se añadió TMSOTf (95,5 g, 430,0 mmol), gota a gota, a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se calentó hasta 70 °C, y se agitó durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con EA (100 ml). La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión baja. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (EA en PE desde 10 % hasta 40 %), para dar 128-2 (48,0 g, rendimiento: 88,7 %) como una espuma amarilla. ESI-MS: m/z 628 [M+H]⁺.
- 10 A una solución de 128-2 (48,0 g, 76,4 mol), AgNO₃ (50,0 g, 294,1 mmol) y colidina (40 ml) en DCM anhidro (200 ml) se añadió MMTrCl (46,0 g, 149,2 mmol) en porciones pequeñas, en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h en N₂. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión baja. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EA en PE del 5 % al 50 %), para dar 128-3 en bruto (68 g, 98 %). ESI-MS: m/z 900,1 [M+H]⁺.
- 15 Se disolvió sodio (8,7 g, 378,0 mmol) en EtOH seco (100 ml) a 0 °C, y se calentó lentamente hasta t.a. El Compuesto 128-3 (68,0 g, 75,6 mmol) se trató con solución de NaOEt recién preparada, y se agitó durante la noche a t.a. La reacción se monitoreó mediante TLC, y la mezcla se concentró a presión baja. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml), y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en DCM desde 1 % hasta 5 %), para dar 128-4 (34,0 g, 75,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 598 [M+H]⁺.
- 20 El Compuesto 128-4 (32,0 g, 53,5 mmol) se coevaporó con piridina anhidra 3 veces. A una solución enfriada con hielo de 128-4 en piridina anhidra (100 ml) se añadió TsCl (11,2 g, 58,9 mmol) en piridina (50 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a 0 °C. La reacción se verificó mediante LCMS (aproximadamente el 70 % fue el producto deseado). La reacción se inactivó con H₂O, y la solución se concentró a presión baja. El residuo se disolvió en EA (100 ml), y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en DCM desde 1 % hasta 5 %), para dar 128-5 bruto (25,0 g, 62,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 752 [M+H]⁺.
- 25 A una solución de 128-5 (23,0 g, 30,6 mmol) en acetona (150 ml) se añadió NaI (45,9 g, 306,0 mmol) y TBAI (2,0 g), y se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión baja. El residuo se disolvió en EA (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución orgánica se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 100: 1 a 20: 1), para dar el producto bruto. A una solución del producto bruto en THF seco (200 ml) se añadió DBU (14,0 g, 91,8 mmol), y se calentó hasta 60 °C. La mezcla se agitó durante la noche, y se verificó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado, y la solución se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en DCM desde 1 % hasta 5 %), para dar 128-6 (12,0 g, 67,4 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 580 [M+H]⁺.
- 30 A una solución enfriada con hielo de 128-6 (8,0 g, 13,8 mmol) en MeCN seco (100 ml) se añadieron NIS (3,9 g, 17,2 mmol) y TEA.3HF (3,3 g, 20,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h, y se verificó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con Na₂SO₃ y solución de NaHCO₃ saturada. La solución se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA en PE desde 10 % hasta 50 %), para dar 128-7 (7,2 g, 72,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 726 [M+H]⁺.
- 35 A una solución de 128-7 en bruto (7,2 g, 9,9 mmol) en DCM seco (100 ml) se añadió DMAP (3,6 g, 29,8 mmol), y BzCl (2,8 g, 19,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche, y se verificó mediante LCMS. La mezcla se lavó con solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA en PE desde 10 % hasta 30 %), para dar 128-8 (8,0 g, 86,4 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 934 [M+H]⁺.
- 40 A una solución de 128-8 (7,5 g, 8,0 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadió NaOBz (11,5 g, 80,0 mmol) y 15-corona-5 (15,6 ml). La mezcla se agitó durante 36 h a 90 °C. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml), y se extrajo con EA (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA en PE desde 10 % hasta 30 %), para dar 128-9 en bruto (6,0 g, 80,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 928 [M+H]⁺.
- 45 El Compuesto 128-9 (4,0 g, 4,3 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces, y se trató con NH₃/MeOH (50 ml, 4 N) a t.a. La mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. La reacción se monitoreó mediante LCMS, y la mezcla se concentró a presión baja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA en PE desde 30 % hasta 50 %), para dar 128-10 (1,9 g, 71,7 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 616 [M+H]⁺.
- 50 El Compuesto 128-10 (300,0 mg, 0,49 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces, y se disolvió en MeCN (2 ml). La mezcla se trató con NMI (120,5 mg, 1,47 mmol) y el reactivo de fosforocloridato (338,1 mg, 0,98 mmol) en MeCN (1 ml) a
- 55
- 60
- 65

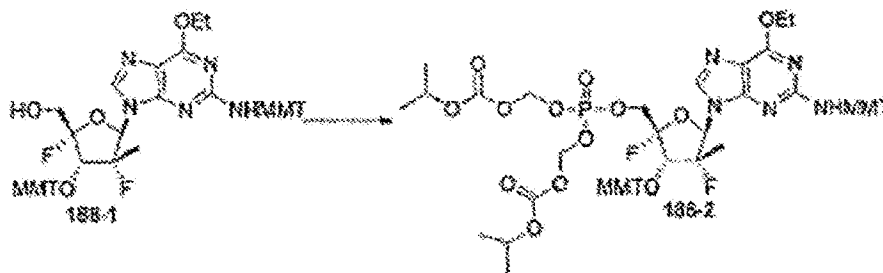
0 °C. La mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se diluyó con una solución de NaHCO₃ al 10 %, y se extrajo con EA. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA en PE desde 30 % hasta 50 %), para dar 128-11 (240 mg, 53,3 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 925 [M+H]⁺.

5 El Compuesto 128-11 (240,0 mg, 0,26 mmol) se trató con AcOH al 80 % (10 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h a t.a. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se concentró a presión baja. El residuo se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 3 %) para dar el Compuesto 2 (87,6 g, 51,7 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 653 [M+H]⁺.

10

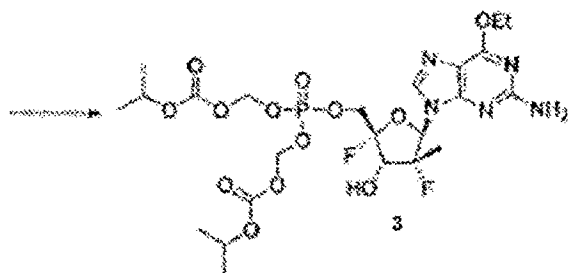
Compuesto 3

15



20

25



30

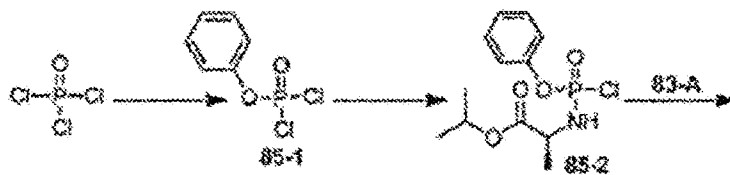
35 El Compuesto 188-2 (70 mg, 58 %) se preparó de la misma manera, a partir del Compuesto 188-1 (90 mg; 0,1 mmol) y bis(isopropiloxycarbonilmetil)fosfato de trietilamonio (0,2 mmol), con DIPEA (87 µl), BopCl (44 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (29 mg) en THF (2 ml), como se describe en la preparación del Compuesto 156a. La purificación se realizó con hexanos/EtOAc con un 20-80 % de gradiente.

40 El Compuesto 3 (25 mg, 64 %) se preparó a partir de 188-2 (70 mg) en acetonitrilo (0,6 ml) y 4N de HCl/dioxano (50 µl), como se describe en la preparación de 209a a continuación. MS: m/z = 658 [M+].

40

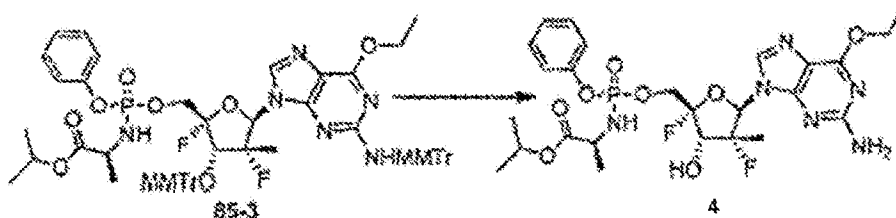
Compuesto 4

45



50

55



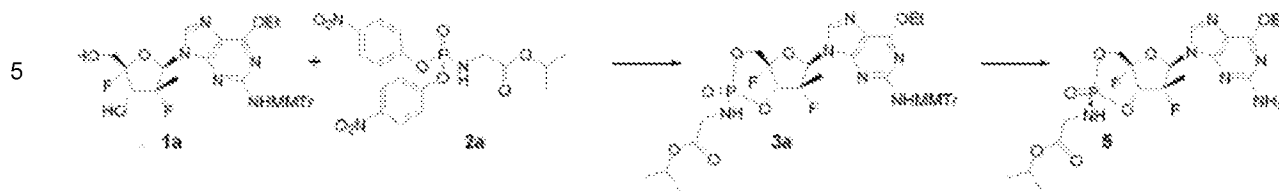
60 A una solución agitada de POCl₃ (2,0 g, 13 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió fenol (1,22 g, 13 mmol) a -70 °C y TEA (1,31 g, 13 mmol) en DCM (3 ml), gota a gota, a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta t.a. durante 1 hora. Se obtuvo una solución bruta de 85-1.

60

65 El Compuesto 85 se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de Compuesto 84 usando 85-2 (205 mg, 0,674 mol, en DCM (5 ml) obtenido a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo y 85-1) y 83-A (300 mg, 0,337 mmol). El Compuesto 4 (50 mg, 74 %) se obtuvo como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 615,2 [M+H]⁺.

65

Compuesto 5 (que queda fuera del alcance de la presente invención)



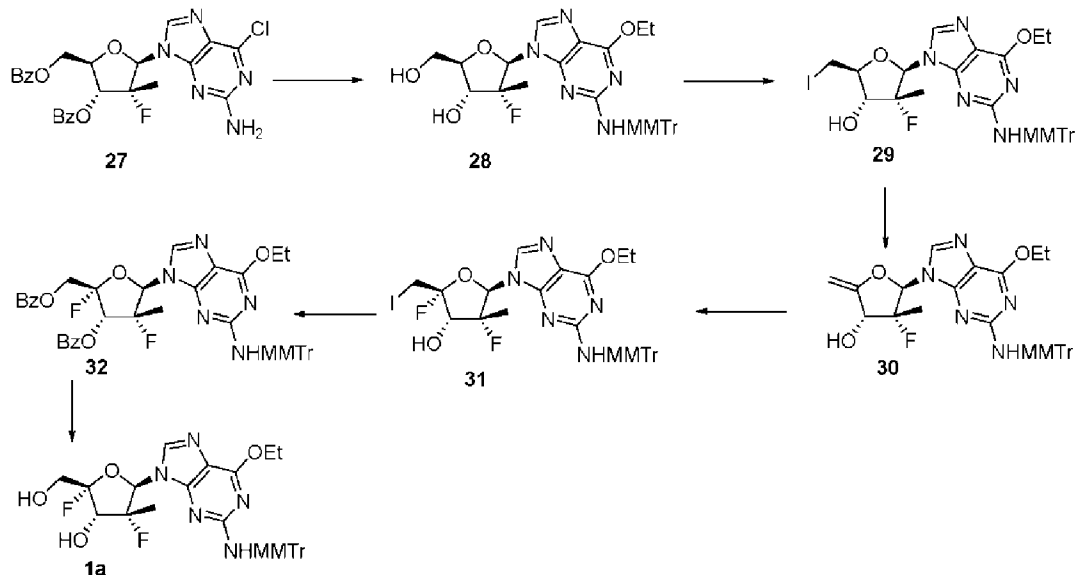
Una mezcla del análogo de guanosina **1a** (310 mg, 0,5 mmol) en MeCN (15 ml) y DBU (150 μ l, 1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, una solución de fosforamidato **2a** (0,44 g, 1 mmol; que se puede preparar como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, vol. 22, págs. 4497-5001) en MeCN (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h.

La reacción se interrumpió con ácido cítrico 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado acuoso, salmuera, y se secó (Na₂SO₄). El residuo evaporado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (35-100 % de EtOAc en hexanos) para producir **3a** (como una mezcla de diastereoisómeros). Una mezcla de **3a** en una solución 0,04 N de HCl en MeCN (3,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con MeOH y la mezcla se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno y MeCN y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice con 4-20 % de i-PrOH en CH₂Cl₂. La mezcla diastereomérica se separó mediante RP-HPLC (30-100 % de B, A = 0,1 % ac. HCOOH, B = HCOOH al 0,1 % en MeCN) para producir 35 mg (14 %, para 2 etapas) del **Compuesto 5** objetivo.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 6,61 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,1 (br, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 10,8 Hz, 29,3 Hz, 1H), 4,50-4,58 (m, 3H), 3,68 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 21,2 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ³¹P-NMR (CD₃OD): δ 7,01. MS, m/z 507,0 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 1a

9-(2-desoxi-2,4-difluoro-2-C-metil- β -D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina (**1a**)



9-(2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil- β -D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina (28**)**. A una solución del compuesto **27** (12,5 g, 23,8 mmol) en 50 ml de DCM se añadieron AgNO₃ (8,1 g, 47,6 mmol), colidina (5,77 g, 47,6 mmol) y MMTTrCl (11 g, 35,6 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. durante la noche, se inactivó con metanol y se filtró. Los disolventes se evaporaron, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en MeOH al 5 % en DCM para obtener 16 g (84 %) de nucleósido N-tritilado. Este producto en 150 ml de etanol se trató con NaOEt (50 ml, 2 N en etanol) a 0 °C. La reacción se dejó a t.a. durante 1 h, el pH se ajustó a 7 con una solución concentrada de NH₄Cl. El producto se extrajo con EtOAc y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en MeOH al 5 % en DCM para obtener 10,9 g (98 %) del nucleósido **28**. MS, m/z (M+H)⁺ 600. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,13 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,15-7,30 (m 13H), 6,80 (m, 2H), 5,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,05 (br, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (m, 1H) 1,15 (br, 3H), 0,75 (br, 3H). MS, m/z 600,5 (M+1)⁺.

9-(2,5-didesoxi-2-fluoro-2-C-metil-5-yodo-β-D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina

(29). El nucleósido **28** (10 g, 16,5 mmol), la trifenilfosfina (5,4 g, 20,6 mmol) y el imidazol (1,6 g, 24,7 mmol) se suspendieron en 30 ml de THF seco y se enfriaron a 10 °C. Se añadió una solución de yodo (5 g, 20 mmol) en THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂S₂O₃, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en MeOH al 2 % en DCM para obtener 8,9 g (75 %) del nucleósido **29** como un sólido amarillo. MS, *m/z* (M+H)⁺ 710.

9-(4,5-didehidro-2,5-didesoxi-2-fluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina

(30). A una solución del Compuesto **29** (8 g, 11,3 mmol) en 40 ml de THF se añadió DBU (2,5 ml, 17 mmol) y la mezcla se calentó a 70-75 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución 1 M de ácido cítrico, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en EtOH al 20 % en hexano para obtener 2,4 g (37 %) del nucleósido **30** como un sólido blanco. MS, *m/z* (M+H)⁺ 582. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,42 (s, 1H), 7,19-7,29 (m 12H), 6,78 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,8 (br, 1H), 4,6, 4,5, 4,3 (3 br, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (m, 1H) 1,35 (br, 3H), 0,75 (br, 3H). MS, *m/z* 582,4 (M+1)⁺.

9-(2,5-didesoxi-2,4-difluoro-5-yodo-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina

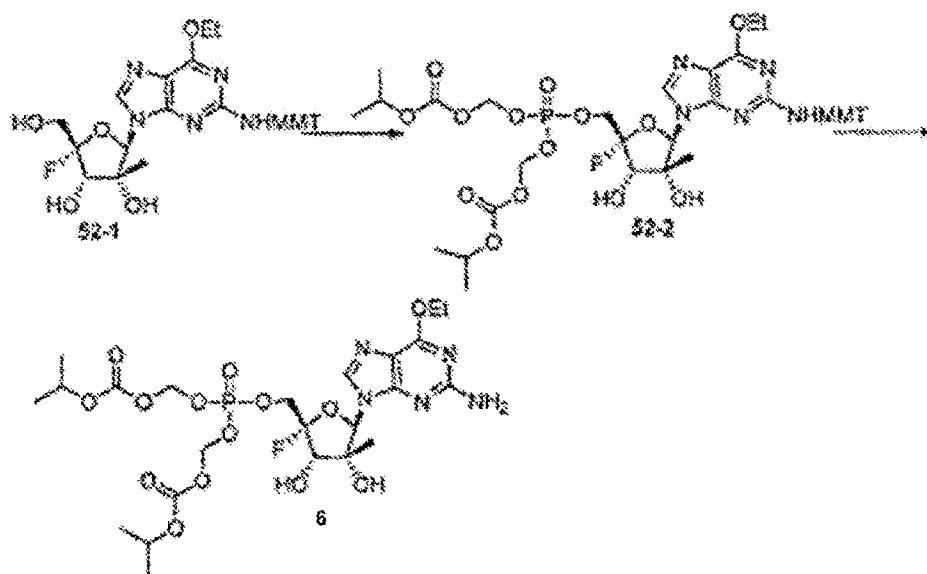
(31). A una solución fría agitada (-0 °C) del nucleósido **30** (4,8 g, 8,2 mmol) en DCM (50 ml) se añadió triclorhidrato de trietilamina (2 ml, 12,6 mmol) inmediatamente seguido de la adición de NIS (2,7 g, 12 mmol). La reacción se dejó que continuara durante 2 h a la misma temperatura y se detuvo con soluciones saturadas de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ (1:1). Tras el tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en EtOH al 20 % en hexano para obtener 3,5 g (60 %) del nucleósido **31**. MS, *m/z* (M+H)⁺ 728.

9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-2,4-difluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil) -6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina

(32). Al nucleósido **31** (2,1 g, 3 mmol) disuelto en 40 ml de piridina, se añadió BzCl (464 mg, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a t.a. durante la noche. Tras el tratamiento y la cromatografía habituales sobre gel de sílice con EtOAc al 20 % en hexano, se obtuvieron 2 g de producto 3'-benzoilado. Se disolvió en DMF (60 ml), se añadieron NaOBz (3,45 g, 24 mmol) y 15-corona-5 (5,31 mg, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h. El disolvente se evaporó. Tras el tratamiento habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en EtOH al 20 % en hexano para obtener 1,1 g (45 % para 2 etapas) del nucleósido **32**. MS, *m/z* (M+H)⁺ 826.

9-(2-desoxi-2,4-difluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-6-etoxi-2-(monometoxitritilamino)purina

1. El nucleósido benzoilado **32** (1 g, 1,2 mmol) se disolvió en n-butilamina (5 ml) y se mantuvo a t.a. ambiente durante la noche. La butilamina se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en MeOH al 10 % en DCM para obtener 0,62 g (85 %) del nucleósido **1a**. MS, *m/z* (M+H)⁺ 618. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,74 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14-7,27 (m 12H), 6,79 (m, 2H), 5,90 (br, 1H), 5,62 (br, 1H), 4,02 (br, 1H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,62 (m, 2 H) 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,0 (br, 3 H). MS, *m/z* 618,1 (M+1)⁺.

Compuesto 6

El Compuesto 52-2 (158 mg, 50 %) se preparó a partir de 52-1 (0,21 g; 0,35 mmol) y bis(isopropiloxycarbonilmetil)fosfato de trietilamonio (0,54 mmol) con DIPEA (0,18 ml), BopCl (178 mg), y 3-nitro-1,2,4-triazol (80 mg) en THF (4 ml).

Una solución de 52-2 (158 mg) en acetonitrilo (1 ml) y HCl (4 N/dioxano; 85 μ l) se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se inactivó con MeOH, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2 /i-PrOH (gradiente de 3-10 %) para dar el **Compuesto 6** (85 mg, 76 %). MS: $m/z = 656$ $[\text{M}+1]^+$.

5

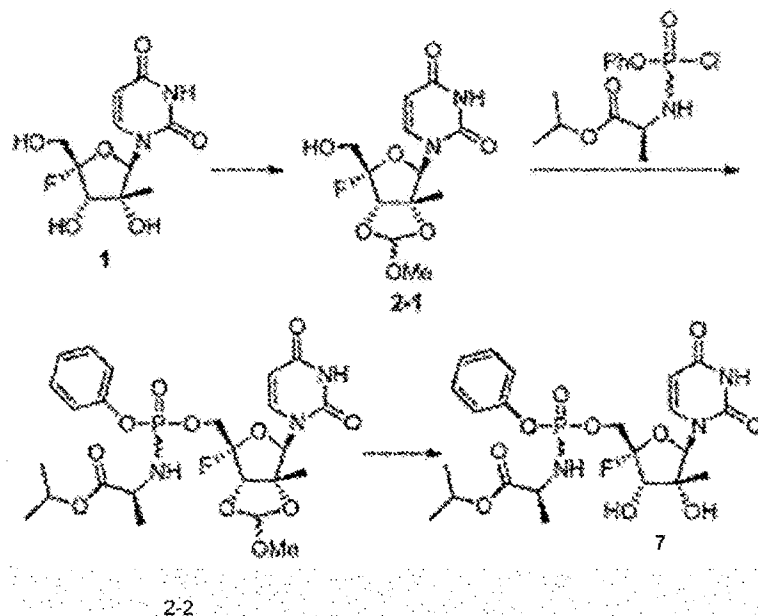
Compuesto 7

10

15

20

25



30

A una solución de 1 (1,2 g; 4,3 mmol) en dioxano (30 ml) se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (820 mg; 1 eq.) y ortoformiato de trimetilo (14 ml; 30 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. Después, la mezcla se neutralizó con amoníaco metanólico, y se evaporó el solvente. La purificación sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH_2Cl_2 -MeOH (4-10 % de gradiente) produjo 2-1 (1,18 g, 87 %).

35

A una solución helada de 2-1 (0,91 g; 2,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,1 ml; 2M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Una solución de reactivo de fosforocloridato (2,2 g; 2,5 eq.) se añadió, gota a gota, en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , y se agitó a t.a. durante 10 min. La mezcla se diluyó a continuación con agua y CH_2Cl_2 , y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . El residuo evaporado se purificó en columna de gel de sílice con un sistema disolvente de CH_2Cl_2 -iPrOH (gradiente de 4-10 %), para producir la mezcla Rp/Sp de 2-2 (1,59 g; 93 %).

40

45

Una mezcla de 2-2 (1,45 g; 2,45 mmol) y HCOOH acuoso al 80 % (7 ml) se agitó a t.a. durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo obtenido se disolvió en MeOH, se trató con Et_3N (3 gotas), y el solvente se evaporó. La purificación en columna de gel de sílice con un sistema de disolvente de CH_2Cl_2 -MeOH (gradiente de 4-10 %) produjo la mezcla Rp/Sp del **compuesto 7** (950 mg; 70 %). ^{31}P -RMN (DMSO-d_6): δ 3,52, 3,47. MS: $m/z = 544$ $[\text{M}-1]^-$.

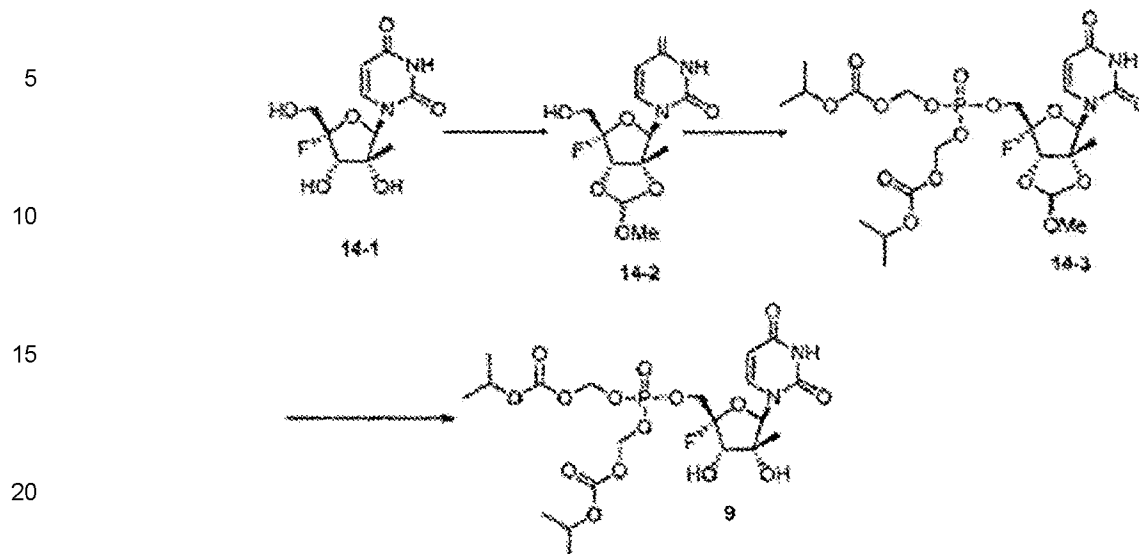
Compuesto 8 (que queda fuera del alcance de la presente invención)

50

El Compuesto 8 se preparó a partir de guanosina **1a** y el análogo de D-alanina de **2a** de modo similar a como se describe para el **Compuesto 5** (véase anteriormente) con un rendimiento del 27 % (125 mg). ^1H -NMR (CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,1 (br, 1H), 4,99 (septo, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 10,8$ Hz, 29,2 Hz, 1H), 4,48-4,59 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,34 a 1,40 (m, 6 H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ^{31}P -NMR (CD_3OD): δ 6,07. MS, m/z 521,0 (M+1) $^+$.

55

Compuesto 9

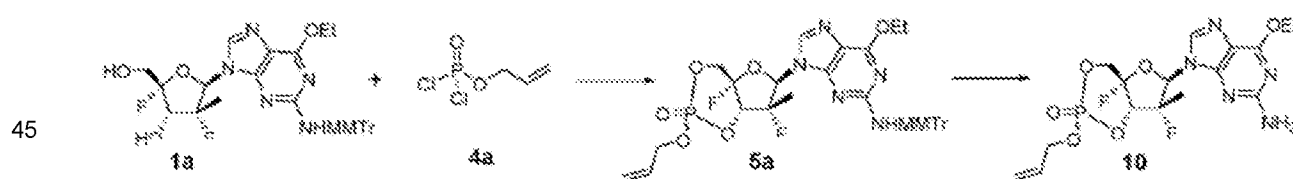


25 Una mezcla de 14-1 (1,2 g, 4,3 mmol), PTSA monohidrato (0,82 g, 1 eq.) y ortoformiato de trimetilo (14 ml, 30 eq.) en dioxano (30 ml) se agitó durante la noche a t.a. La reacción se neutralizó con 7N de NH_3/MeOH , y un sólido blanco se eliminó por filtración. El residuo se disolvió en THF (10 ml), y se trató con AcOH acuoso al 80 % (5 ml). La mezcla se mantuvo a T.A. durante 45 min y después se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice (columna de 25 g) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4-10 %), para dar 14-2 (1,18 g, 87 %).

30 El Compuesto 14-3 (137 mg, 75 %) se preparó a partir de 14-2 (93 mg, 0,29 mmol) y bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,44 mmol) con DIPEA (0,2 ml), BopCl (147 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (66 mg) en THF (3 ml). La purificación se realizó con un sistema solvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ (gradiente de 3-10 %).

35 Una solución de 14-3 (137 mg) en HCOOH acuoso al 80 % se agitó a t.a. durante 2 h y, a continuación, se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno y, a continuación, MeOH que contenía una pequeña cantidad de Et_3N (2 gotas). La purificación en sílice (columna de 25 g) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente de 4-10 %) dio el **Compuesto 9** (100 mg, 77 %). MS: $m/z = 1175$ [2M-1] ~.

40 **Compuesto 10** (que queda fuera del alcance de la presente invención)



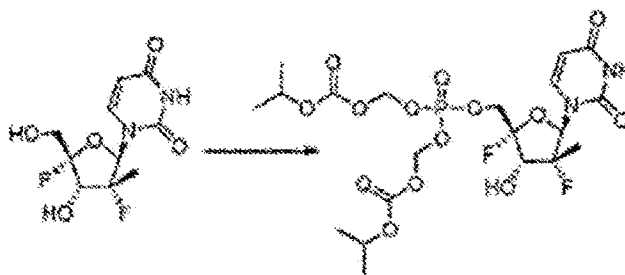
50 El análogo de guanosina **1a** (185 mg, 0,3 mmol) y el tert-BuMgCl (1,2 ml, solución 1,0 M en THF) en THF anhidro (5 ml) se trataron con fosforodichloridato de alilo **4a** (72 mg, 0,45 mmol); que se puede preparar, p. ej., como se describe en Journal of general chemistry of the USSR, 1965, vol. 35, págs. 1462 - 1464. (Zhurnal Obshchei Khimii, 1965, vol.35, págs. 1460-1463). La mezcla de reacción se agitó a t.a. ambiente durante 4 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se evaporó hasta sequedad y se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de MeOH al 2-5 % en CH_2Cl_2 . El profármaco protegido **5a** (véase el Compuesto 5 anterior) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), se añadió HCl en dioxano (0,5 ml), la mezcla se mantuvo durante 1 h a t.a. y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de MeOH en CH_2Cl_2 del 2 % al 10 % para producir el **Compuesto 10** objetivo (como una mezcla de diastereoisómeros (36 mg, 27 %)).

60 $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD): δ -5,27, -6,79. MS, m/z 448,2 (M+1)⁺.

65

65

Compuesto 11



El compuesto no fosforilado del esquema anterior (109 mg, 0,39 mmol) y el bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,6 mmol, preparado a partir de 195 mg de bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato y 85 de Et 3 N) se anhidraron por evaporación conjunta con piridina y tolueno. El residuo se disolvió en THF anhidro (3 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron diisopropil etil amina (0,2 ml, 3 eq.), BopCl (190 mg, 2 eq.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (81 mg, 2 eq.), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, y se secó sobre (Na₂SO₄). La purificación en columna de gel de sílice con CHCl₂/i-PrOH (gradiente de 4-10 %), seguido de purificación por RP-HPLC (A: 0,1 % de HCOOH en agua, B: 0,1 % HCOOH en MeCN) produjo el **Compuesto 11** (28 mg, 12 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,24 (d, 1H), 6,6 (br, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,65-5,73 (m, 4H), 4,94 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,1 (b, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,33 (m, 12H).

Ejemplo 2: Actividad biológica

La actividad antivírica de los compuestos se probó contra el replicón LAB350/luc del VHE de rata, tal como se describe en Debing y col. (Dis Model Mech, 2016; 9:1203-10). Con este fin, las células Huh7 se sometieron a electroporación con ARN vírico protegido producido a partir del plásmido PLA-B350/luc, se colocaron en placas de 96 pocillos y se trataron con cada uno de los compuestos a concentraciones seleccionadas. Para el control del virus (VC), se omitió el compuesto. Después de 3 días, la luminiscencia producida por la luciferasa de *Gussia* secretada se cuantificó usando el kit de luciferasa Promega Renilla y se corrigió para determinar el fondo con un control celular (se omitió el CC, el ARN vírico y el compuesto). La concentración eficaz del 50 % (EC₅₀) se define como la concentración del compuesto que provoca una reducción del 50 % en la señal de Luc en comparación con la de la VC corregida promedio. La EC₅₀ se basó en dos experimentos y se obtuvo mediante un ajuste de regresión no lineal en GraphPad utilizando un modelo logístico de dos parámetros, manteniendo la variable de la pendiente.

Para la evaluación de la viabilidad, se retiró el medio y las células se incubaron posteriormente con una solución de MTS/PMS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio/fenazinametosulfato), que se metaboliza para producir un producto marrón soluble en agua que se cuantifica después de 1 h a 37 °C mediante lectura de absorbancia a 498 nm. Los valores obtenidos se expresan como porcentaje de inhibición de la condición de control transfectada con ARN no tratada. La CC₅₀ representa la concentración a la que la actividad metabólica de las células se reduciría al 50 % de la actividad metabólica de las células no tratadas (y se basó en dos experimentos y se obtuvo mediante un ajuste de regresión no lineal en GraphPad utilizando un modelo logístico de dos parámetros manteniendo la pendiente variable).

Los resultados demuestran que los compuestos de Fórmula (I) son activos contra el VHE (replicón de VHE de rata LA-B350/luc).

Número del compuesto	EC ₅₀ (μM)	CI95 % (μM)
1	<0,00064	N/A
2	0,0089	0,0017 a 0,031
3	0,0099	0,0025 a 0,029
4	0,036	0,021 a 0,061
5	0,046	0,018 a 0,11
6	0,023	0,0068 a 0,065
7	0,11	0,037 a 0,28
8	0,86	0,38 a 1,8
9	4,8	1,3 a 23
10	5,7	2,7 a 12

Número del compuesto	EC ₅₀ (µM)	CI95 % (µM)
11	7,3	3,8 a 15

NA = no aplicable

Los valores notificados pueden redondearse a dos cifras significativas

Ninguno de los compuestos 1-11 alcanzó una CC50 a la concentración ensayada más alta de 50 µM.

Ejemplo 3: Replicón Kernow-C1 p6/luc del genotipo 3 del VHE

La actividad antivírica de los compuestos se probó frente al replicón Kernow-C1 p6/luc del genotipo 3 del VHE (Kernow-C1 p6: GenBank número de acceso JQ679013) tal como se ha descrito anteriormente (Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, Neyts J. 2013. Ribavirin Inhibits In Vitro Hepatitis E Virus Replication through Depletion of Cellular GTP Pools and Is Moderately Synergistic with Alpha Interferon. *Antimicrob Agents Chemother*, 58:267-273). Con este fin, las células Huh7 se sometieron a electroporación con ARN p6/luc-de Kernow-C1 terminalmente protegido in vitro producido a partir de ADN plásmido digerido con MLUL (Shukla P, Nguyen HT, Faulk K, Mather K, Torian U, Engle RE, Emerson SU. 2012. Adaptation of a genotype 3 hepatitis E virus to efficient growth in cell culture depends on an inserted human gene segment acquired by recombination. *J. Virol.* 86:5697-5707), sembrados en placas de 96 pocillos que contienen diluciones seriadas de los compuestos experimentales. Para el control del virus (VC) se omitió el compuesto. Después de 4 días, la luminiscencia producida por la luciferasa de *Gaussia* secretada se cuantificó usando el kit de luciferasa Promega Renilla y se corrigió para determinar el fondo con un control celular (se omitió el CC, el ARN vírico y el compuesto). La concentración eficaz relativa del 50 % (EC50) se define como la concentración del compuesto que provoca una reducción del 50 % en la señal Luc, en relación con el intervalo de señal. La EC50 relativa se basó en dos experimentos y se obtuvo mediante un ajuste de regresión no lineal en GraphPad utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros (4PL).

Para la evaluación de la viabilidad, se retiró el medio y las células se incubaron posteriormente con una solución de MTS/PMS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio/fenazinametosulfato), que se metaboliza para producir un producto marrón soluble en agua que se cuantifica después de 1 h a 37 °C mediante lectura de absorbancia a 498 nm. Los valores obtenidos se expresan como porcentaje de la condición de control transfectada con ARN no tratada. La CC50 relativa representa la concentración a la que la actividad metabólica de las células se reduciría al 50 % de la actividad metabólica de las células no tratadas y se basó en dos experimentos y se obtuvo mediante un ajuste de regresión no lineal en GraphPad utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros (4PL).

Los resultados demuestran que los compuestos de Fórmula (I) son activos contra el replicón Kernow-C1 p6/luc del genotipo 3 del VHE.

Número del compuesto	EC ₅₀ (µM) relativo	CI95 % (µM)
1	0,013	0,0011 a 0,029
2	0,011	0,0082 a 0,14
3	0,012	0,011 a 0,014
4	0,0065	0,0025 a 0,11
5	0,022	0,015 a 0,031
6	0,026	0,014 a 0,048
7	0,042	0,023 a 0,069
8	0,220	0,085 a 0,52
9	> 50	N/A
10	1,3	0,79 a 2,50
11	0,72	0,30 a 4,5

Los valores notificados pueden redondearse a dos cifras significativas.

Todos los compuestos, excepto el compuesto 1, no alcanzaron una CC50 relativa a la concentración ensayada más alta de 50 µM. A concentraciones más altas, se puede observar toxicidad.

Los compuestos descritos en la presente memoria son potentes y, sin limitarse a ninguna teoría, se entiende que esto puede traducirse en un entorno *in vivo* para una terapia eficaz para el tratamiento de una infección por hepatitis E.

ES 2 982 564 T3

Ejemplo 4: eficacia *in vivo* en ratas desnudas atímicas del VHE (cepa LA-B350 del VHE)

Antes del estudio de eficacia *in vivo*, se prepara un nuevo lote del virus VHE en ratas a partir de los hígados de 10 ratas desnudas atímicas infectadas. Este lote de virus recién preparado se utiliza en todos los estudios *in vivo*.

Descongele un vial que contenga un 10 % de homogeneizado hepático del VHE de rata recién preparado. Diluya la materia prima de virus diez veces en PBS, lo que corresponde a aproximadamente 2×10^7 copias de ARN vírico. Infecte a las ratas desnudas atímicas con 200 μ l de la materia prima diluida del virus mediante una inyección intravenosa en la vena de la cola. Comience a tratar a las ratas 1 hora antes de la infección y continúe con el tratamiento una vez al día hasta el día 14 pi. Pese las ratas y compruebe los signos clínicos todos los días hasta el final del experimento (día 21 pi). Del día 1 al 14 pi, extraiga sangre una vez a la semana y heces cada 3 días para cuantificar la carga vírica mediante RT-qPCR. Del día 15 al 21 pi, recolecte las heces cada 3 días para cuantificar la carga vírica. El día 21 pi, se sacrifica a las ratas mediante una inyección intravenosa de doletal y se extrae sangre mediante punción cardíaca y, tras una perfusión intracardiaca con PBS, se extrae el hígado. La sangre y el hígado se analizan para detectar la presencia de ARN vírico (RT-qPCR) e histopatología.

Grupo	Número de ratas	Dosis (mg/kg)	Frecuencia	MOA
Vehículo	6	-	QD	Alimentación oral por sonda
Ribavirina	6	30 mg/kg	QD	i.p.
Compuesto experimental	6	Dosis alta (p. ej., 200 mg/kg)	QD	Alimentación oral por sonda
Compuesto experimental		Dosis media (p. ej., 70 mg/kg)	QD	Alimentación oral por sonda
Compuesto experimental	6	Dosis baja (p. ej., 20 mg/kg)	QD	Alimentación oral por sonda
Sofosbuvir	6	Por determinar	QD	Alimentación oral por sonda

Día 0	Día 1 - 14 pi	Día 15 - 20 pi	Día 21 pi
- Pesar	- Pesar	- Pesar	- Pesar
- Recolectar heces y sangre	- Comprobar si hay signos clínicos	- Comprobar si hay signos clínicos	- Comprobar si hay signos clínicos
- Tratar	- Tratar una vez al día	- Recolectar las heces cada 3 días	- Sacrificar
- Infectar	- Recolectar las heces cada 3 días		- Recolectar sangre, hígado y heces para la RT-qPCR y la histología
	- Recolectar sangre una vez a la semana		

Diseño del estudio:

- **Día -1 o -2 pi:** Divida ratas hembra Hsd:RH-Foxn1mu homocigotas atímicas desnudas de 5 semanas de edad (110-130 g) (Rattus norvegicus, Envigo, Horst, Países Bajos) en 4-6 grupos (5 animales/grupo); póngales una etiqueta en la oreja.
- **Día 0 pi:** Pese las ratas y trátelas por sonda oral o intravenosa (ribavirina o IFN), según el programa anterior, comenzando 1 hora antes de la infección. Infección intravenosa con 200 μ l de homogeneizado hepático al 1 % de la cepa LA-B350 del VHE de rata (correspondiente a aproximadamente 2×10^7 copias de ARN vírico).
- **Día 1-14 pi:** Pese las ratas a diario y trátelas una vez al día. Se monitorea la movilidad, el cuidado y el comportamiento de los animales. Las heces se recolectarán cada 3 días y la sangre (suero) de la cola una vez a la semana para cuantificar la carga vírica mediante RT-qPCR. Cuando se alcancen criterios de valoración humanitarios (espalda encorvada, pelo rizado, pérdida de peso igual o igual al 20 %, letárgicos), se sacrificará a los animales.
- **Días 15-20 pi:** Pese las ratas todos los días. Se monitorea la movilidad, el cuidado y el comportamiento de los animales. Las heces se recolectarán cada 3 días para cuantificar la carga vírica mediante RT-qPCR. Cuando se alcancen criterios de valoración humanitarios (espalda encorvada, pelo rizado, pérdida de peso igual o igual al 20 %, letárgicos), se sacrificará a los animales.
- **Día 21 pi:** Los animales se sacrifican: recolecte hígado, sangre (suero) y heces.

Procesamiento de la muestra:

Hígado: 1) Cuantificación de la carga vírica mediante RT-qPCR

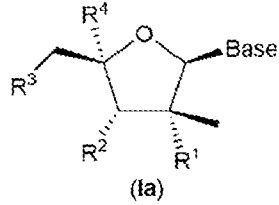
2) Examen histológico

Sangre: Cuantificación de la carga vírica mediante RT-qPCR

Heces: Cuantificación de la carga vírica mediante RT-qPCR

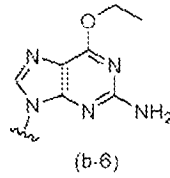
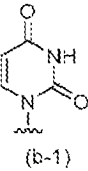
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para usar en el tratamiento de una infección por hepatitis E en un sujeto que necesite del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula (Ia)

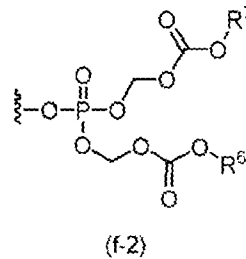
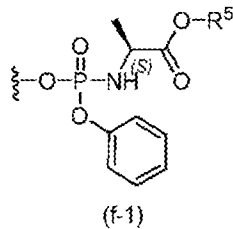


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

la base se selecciona del grupo que consiste en (b-1) y (b-6):

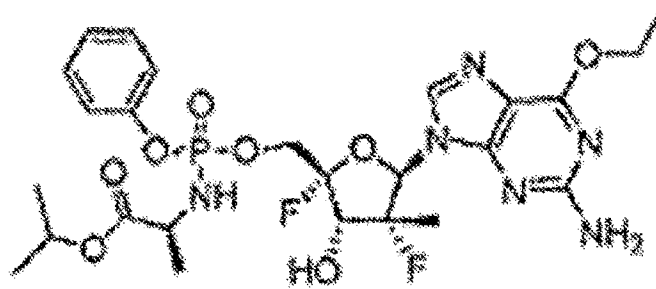


R¹ se selecciona del grupo que consiste en OH y F;
R² es OH;
R³ se selecciona del grupo que consiste en (f-1) y (f-2):



R⁴ es F;
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y
R⁷ es alquilo C₁₋₄.

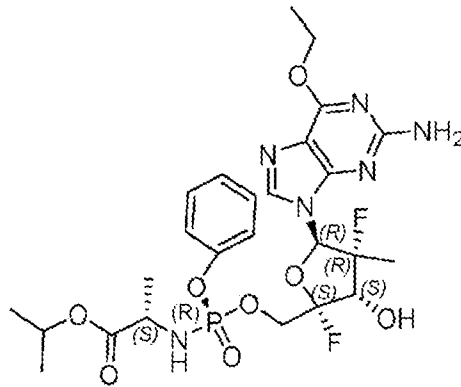
2. El compuesto para usar de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



3. El compuesto para usar de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto es:

5

10



15

4. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una infección por hepatitis E en un sujeto que necesite del mismo, que comprende el compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, en donde la infección por hepatitis E es una infección crónica por VHE.

6. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, en donde la infección por el VHE es de genotipo 1, genotipo 2 o genotipo 3.

25

7. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, en donde el sujeto es una mujer embarazada, un sujeto inmunodeprimido o un sujeto inmunodeficiente.