

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 484**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/10** (2006.01)

**C07H 19/20** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/EP2012/075688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092447**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12808791 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2794628**

54 Título: **Derivados nucleosídicos 4'-azido-3'-fluoro-sustituídos como inhibidores de la replicación del ARN de VHC**

30 Prioridad:  
**20.12.2011 US 201161577712 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.07.2017**

73 Titular/es:  
**RIBOSCIENCE LLC (100.0%)  
3901 Laguna Avenue  
Palo Alto, CA 94306, US**

72 Inventor/es:  
**SMITH, MARK;  
TALAMAS, FRANCISCO XAVIER;  
ZHANG, JING y  
ZHANG, ZHUMING**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 626 484 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

Derivados nucleosídicos 4'-azido-3'-fluoro-sustituidos como inhibidores de la replicación del ARN de VHC

**Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados de nucleósidos como inhibidores de la replicación del replicón de ARN de VHC. En particular, la invención está relacionada con el uso de derivados de nucleósidos de purina y pirimidina como inhibidores de la replicación del ARN subgenómico del Virus de la Hepatitis C (VHC) y de las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

El virus de la Hepatitis C es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Los pacientes infectados por VHC están en riesgo de desarrollar cirrosis hepática y el subsiguiente carcinoma hepatocelular y, por ello, el VHC es la indicación principal para el trasplante de hígado. Sólo dos terapias aprobadas están actualmente disponibles para el tratamiento de la infección por VHC (R. G. Gish, *Sem. Liver Dis.*, 1999, 19, 35). Estas son la monoterapia con interferón- $\alpha$  y, más recientemente, la terapia de combinación del análogo de nucleósido, ribavirina (Virazole), con interferón- $\alpha$ .

Muchos de los fármacos aprobados para el tratamiento de infecciones virales son nucleósidos o análogos de nucleósidos y la mayoría de estos fármacos de análogos de nucleósidos inhiben la replicación viral, seguido de la conversión a los correspondientes trifosfatos, a través de la inhibición de las enzimas polimerasas virales. Esta conversión al trifosfato es mediada normalmente por quinasas celulares y por lo tanto la evaluación directa de nucleósidos como inhibidores de la replicación de VHC sólo se realiza convenientemente usando un ensayo basado en células. Falta para el VHC la disponibilidad de un verdadero ensayo de replicación viral basado en células o un modelo animal de infección.

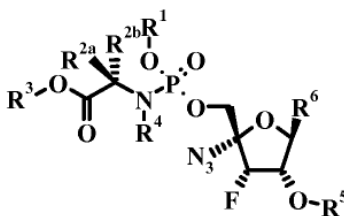
Se ha evaluado la actividad antiviral de análogos monofluoro o difluoro de la 4'-azidocitidina frente a la replicación del Virus de la Hepatitis C por David B. Smith et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 2971-2978. Por consiguiente, los compuestos más potentes fueron los derivados 4'-azido-2'-fluoro- y 4'-azido-2',2'-difluoro- de la 4'-azidocitidina, mientras los análogos 3'-fluoro de la 4'-azidocitidina fueron completamente inactivos.

El virus de la Hepatitis C pertenece a la familia de Flaviviridae. Es un virus ARN, el genoma ARN que codifica una gran poliproteína que después del procesamiento produce la maquinaria de replicación necesaria para garantizar la síntesis de la progenie de ARN. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma ARN de VHC están involucradas en la replicación del ARN. Lohmann et al. [V. Lohmann et al., *Science*, 1999, 285, 110-113] han descrito la construcción de una línea celular de Hepatoma Humano (Huh7) en la que se han introducido moléculas de ARN subgenómico de VHC y han mostrado replicarse con alta eficiencia. Se cree que el mecanismo de replicación de ARN en estas líneas celulares es idéntico a la replicación del genoma de ARN de VHC de longitud completa en hepatocitos infectados. Los clones de cDNA subgenómico de VHC usados para el aislamiento de estas líneas celulares han constituido la base para el desarrollo de un ensayo basado en células para identificar inhibidores análogos de nucleósidos de la replicación de VHC.

**Compendio de la invención**

Los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el Virus de Hepatitis C (VHC) y para composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I



I

en donde:

R<sup>1</sup> es H, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, o arilo, en donde el arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, acilamino, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>(R<sup>1c</sup>), -NHSO<sub>2</sub>(R<sup>1c</sup>), nitro o ciano;

cada R<sup>1a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

cada  $R^{1b}$  es independientemente  $-OR^{1a}$  o  $-N(R^{1a})_2$ ;

cada  $R^{1c}$  es alquilo  $C_{1-7}$ ;

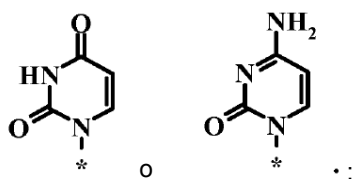
$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es alquilo  $C_{1-7}$ , fenilo, o fenil alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-7}$ , o  $R^{2b}$  y  $R^4$  forman juntos  $(CH_2)_3$ ;

$R^5$  es H,  $C(=O)R^{1c}$ ,  $C(=O)R^{1b}$ ,  $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ , o  $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ ; y

$R^6$  es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de una infección por Virus de Hepatitis C (VHC), que comprende dicho uso en administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de Fórmula I han demostrado ser inhibidores de la replicación del Virus de Hepatitis C subgenómico en una línea celular de hepatoma. Estos compuestos tienen el potencial de ser eficaces como fármacos antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC en seres humanos.

El término "alquilo" como se usa en esta memoria denota un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 12 átomos de carbono. Preferiblemente, el término "alquilo" indica un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 7 átomos de carbono. Los más preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo o pentilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en esta memoria denota un grupo cicloalquilo que contiene 3 a 7 átomos de carbono, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcoxi" como se usa en esta memoria denota un grupo alquil-oxi de cadena lineal o ramificada en donde la porción "alquilo" es como se define anteriormente como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, ter-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi incluyendo sus isómeros.

El término "alcoxialquilo" como se usa en esta memoria denota un grupo alcoxi como se define anteriormente que está unido a un grupo alquilo como se define anteriormente. Ejemplos son metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, ter-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo incluyendo sus isómeros.

El término "alqueno" como se usa en esta memoria denota un radical de cadena de hidrocarburo que tiene 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferiblemente un doble enlace olefínico. Ejemplos son vinilo, 1-propenilo, 2-propenil(alilo) o 2-butenil(crotilo).

El término "alquino" como se usa en esta memoria denota un radical de cadena de hidrocarburo que tiene 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene uno o, donde es posible, dos triples enlaces, preferiblemente un triple enlace. Ejemplos son etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

El término "hidroxialquilo" como se usa en esta memoria denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como se define anteriormente en donde se sustituyen 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno por un grupo hidroxilo. Ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hidroxisopropilo, hidroxibutilo y similares.

El término "haloalquilo" como se usa en esta memoria denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como se define anteriormente en donde se sustituyen 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno por un halógeno. Ejemplos son

1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

El término "alquilitio" como se usa en esta memoria denota un grupo S(alquilo) de cadena lineal o ramificada en donde la porción "alquilo" es como se define anteriormente. Ejemplos son metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio o ter-butiltio.

El término "arilo" como se usa en esta memoria denota un fenilo o naftilo (p. ej. 1-naftilo, 2-naftilo o 3-naftilo).

El término "heterociclilo" como se usa en esta memoria denota un sistema heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre que también puede estar fusionado a un carbociclo o heterociclo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático.

Ejemplos de heterociclos adecuados son oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropiraniilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, dihidrooxazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidinonilo, (N-óxido)-piridinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, tiazolilo, p. ej. 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 4-pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo (p. ej. 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (p. ej. 4-tiomorfolinilo), tiazolilo, piridinilo, dihidrotiazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, tiadiazolilo p. ej. 1,2,3-tiadiazolilo, 4-metilpiperazinilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

El término "acilo" ("alquilcarbonilo") como se usa en esta memoria denota un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en donde R es hidrógeno, un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo. Los grupos acilo más preferidos son aquellos en donde R es hidrógeno, un residuo de hidrocarburo no sustituido de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferible fúor, cloro, bromo.

En la representación gráfica de los compuestos dados a lo largo de esta solicitud, una línea cónica engrosada ( $\text{—}\blacktriangle$ ) indica un sustituyente que está por encima del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico y una línea de puntos ( $\text{—}\cdots$ ) indica un sustituyente que está por debajo del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico.

Los compuestos de fórmula I exhiben estereoisomerismo. Estos compuestos pueden ser cualquier isómero del compuesto de fórmula I o mezclas de estos isómeros. Los compuestos e intermedios de la presente invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden obtenerse como mezclas racémicas de estereoisómeros que pueden resolverse.

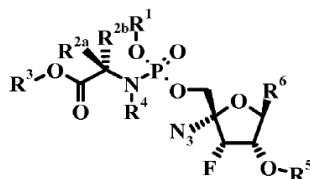
Los compuestos de fórmula I exhiben tautomerismo que significa que los compuestos de esta invención pueden existir como dos o más compuestos químicos que son capaces de fácil interconversión. En muchos casos significa simplemente el intercambio de un átomo de hidrógeno entre otros dos átomos, con cualquiera de los que forma un enlace covalente. Los compuestos tautómeros existen en un equilibrio móvil entre sí, por lo que los intentos para preparar las sustancias separadas por lo general dan como resultado la formación de una mezcla que presenta todas las propiedades químicas y físicas que pueden esperarse en base a las estructuras de los componentes.

El tipo más común de tautomerismo es el que involucra compuestos de carbonilo, o ceto, y compuestos hidroxilo insaturados, o enoles. El cambio estructural es el desplazamiento de un átomo de hidrógeno entre átomos de carbono y oxígeno, con la reorganización de enlaces. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como acetaldehído, la forma ceto es la predominante; en fenoles, la forma enol es el componente principal.

Los compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos como ácidos halohídricos (p. ej. ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos (p. ej. con ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y similares). La formación y aislamiento de dichas sales pueden llevarse a cabo según métodos conocidos en la técnica.

Inhibidores de VHC

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I



I

en donde

R<sup>1</sup> es H, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, o arilo, en donde el arilo es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueniilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, acilamino, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>(R<sup>1c</sup>), -NHSO<sub>2</sub>(R<sup>1c</sup>), nitro o ciano;

cada R<sup>1a</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

cada R<sup>1b</sup> es independientemente -OR<sup>1a</sup> o -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

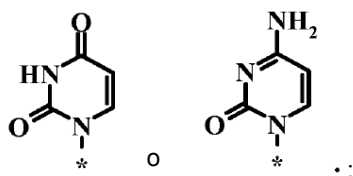
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son (i) independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; (ii) R<sup>2a</sup> es H y R<sup>2b</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; o (iii) R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son ambos alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, fenilo, o fenil alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-7</sub>, o R<sup>2b</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es H, C(=O)R<sup>1c</sup>, C(=O)R<sup>1b</sup>, P(=O)(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>1a</sup>), o P(=O)(OR<sup>1</sup>)(NR<sup>4</sup>R<sup>7</sup>); y

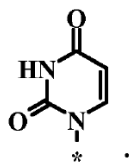
R<sup>6</sup> es



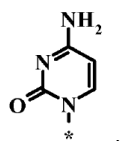
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>4</sup> es H.

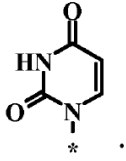
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>6</sup> es



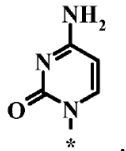
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^4$  es H y  $R^6$  es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^4$  es H y  $R^6$  es



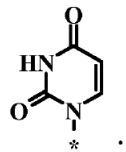
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es naftilo o fenilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es naftilo.

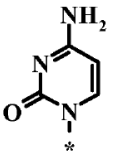
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es fenilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es fenilo y  $R^4$  es H.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es fenilo,  $R^4$  es H, y  $R^6$  es

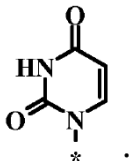


La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es fenilo,  $R^4$  es H, y  $R^6$  es

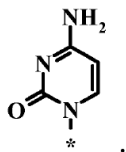


La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es naftilo y  $R^4$  es H.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es naftilo,  $R^4$  es H, y  $R^6$  es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1$  es naftilo,  $R^4$  es H, y  $R^6$  es

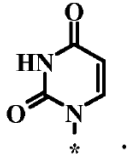


La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^{2a}$  es H.

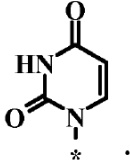
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^{2b}$  es metilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^{2a}$  es H y  $R^{2b}$  es metilo.

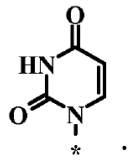
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H y R<sup>2b</sup> es metilo, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es isopropilo.

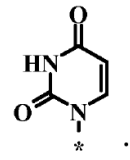
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es etilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es bencilo.

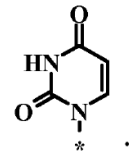
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo y R<sup>3</sup> es isopropilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>3</sup> es isopropilo.

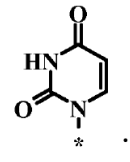
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



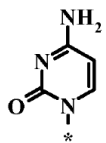
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es etilo, y R<sup>6</sup> es



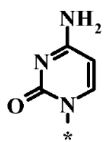
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es bencilo, y R<sup>6</sup> es



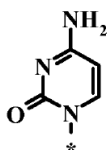
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



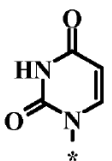
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es etilo, y R<sup>6</sup> es



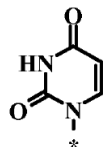
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es bencilo, y R<sup>6</sup> es



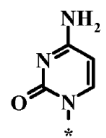
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



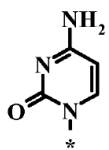
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, y R<sup>6</sup> es



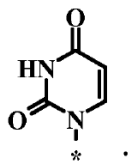
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>5</sup> es H.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo y R<sup>5</sup> es H.

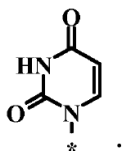
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es H.



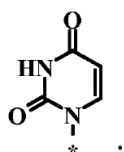
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



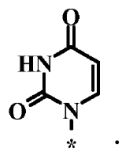
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



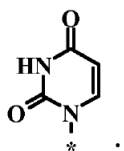
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



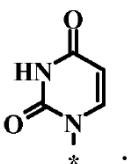
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



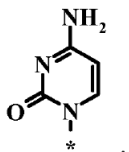
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



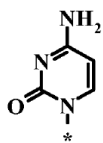
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es bencilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



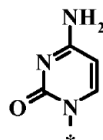
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es

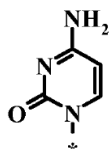


La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es bencilo, R<sup>5</sup> es H, y R<sup>6</sup> es



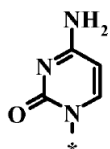
La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>5</sup> es C(=O)R<sup>1c</sup>.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, R<sup>5</sup> es C(=O)R<sup>1c</sup>, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1c</sup> es etilo.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es naftilo, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2b</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es isopropilo, R<sup>5</sup> es C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>6</sup> es



La invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico;

éster etílico del ácido (S)-2-{[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico;

éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;

éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;

éster bencílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;

éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;

éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico;

éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-hidroxi-fosforilamino}-propiónico; y

éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-propioniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de una infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC), que comprende dicho uso en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona el compuesto de Fórmula I para el uso anterior, que comprende además administrar un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación de VHC o una combinación del mismo.

La invención proporciona el compuesto de Fórmula I para el uso anterior, en donde el modulador del sistema inmune es un interferón o un interferón derivatizado químicamente.

La invención proporciona el compuesto de Fórmula I para los usos anteriores, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de la helicasa de VHC, un inhibidor de la primasa de VHC, un inhibidor de la fusión de VHC, y una combinación de los mismos.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en la inhibición de la replicación de VHC en una célula que comprende administrar el compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona un uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de VHC.

La invención proporciona un compuesto, composición, o uso como se describió en esta memoria.

#### Compuestos

Se proporcionan ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención en la siguiente Tabla. Estos ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para permitir a aquellos expertos en la técnica entender de modo más claro y practicar la presente invención. No se debe considerar como limitante del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de los mismos.

En general, la nomenclatura usada en esta especificación está basada en AUTONOMTM v.4.0, un sistema informático del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o en trazos, se debe interpretar la estructura o porción de la estructura como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

La TABLA I representa ejemplos de compuestos según la Fórmula I genérica.

Nº de compuesto	Estructura	Nombre
I-1		éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico
I-2		éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico

I-3		éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico
I-4		éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-5		éster bencílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-6		éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-7		éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico
I-8		éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-hidroxi-fosforilamino]-propiónico
I-9		éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-propioniloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

## Síntesis

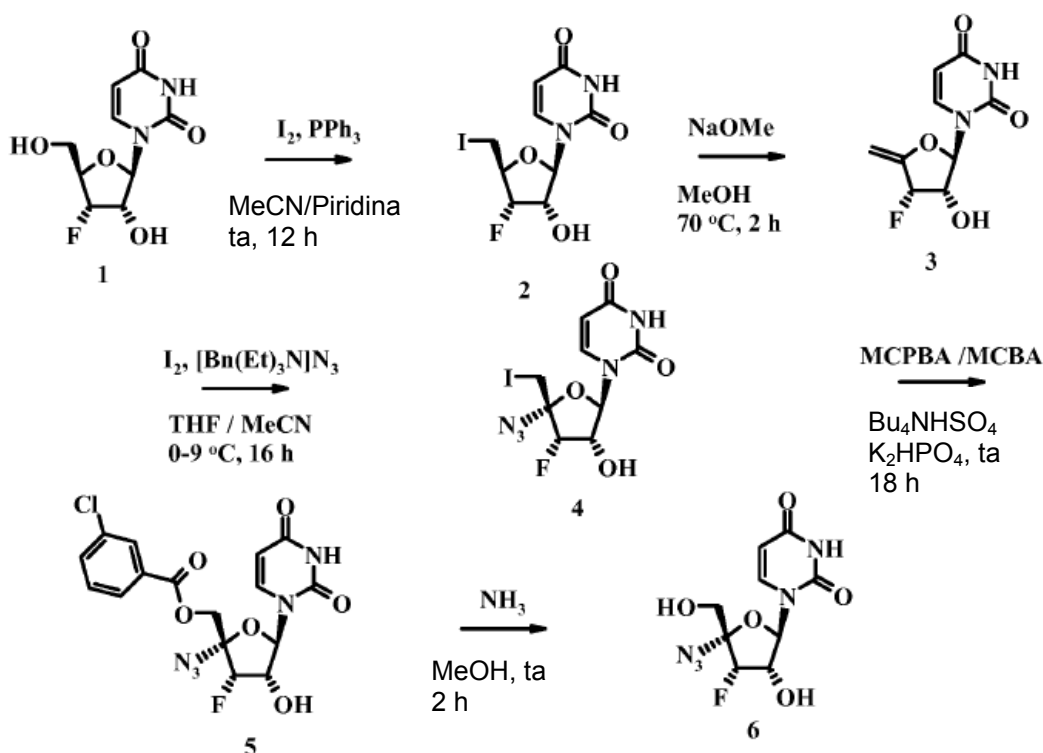
Esta especificación está relacionada con la publicación Smith, David B.; Kalayanov, Genadiy; Sund, Christian; Winqvist, Anna; Maltseva, Tatiana; Leveque, Vincent J.-P.; Rajyaguru, Sonal; Le Pogam, Sophie; Najera, Isabel; Benkestock, Kurt; et al Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(9), 2971-2978.

## Esquemas Generales

Los métodos tratados anteriormente se describen con más detalle a continuación:

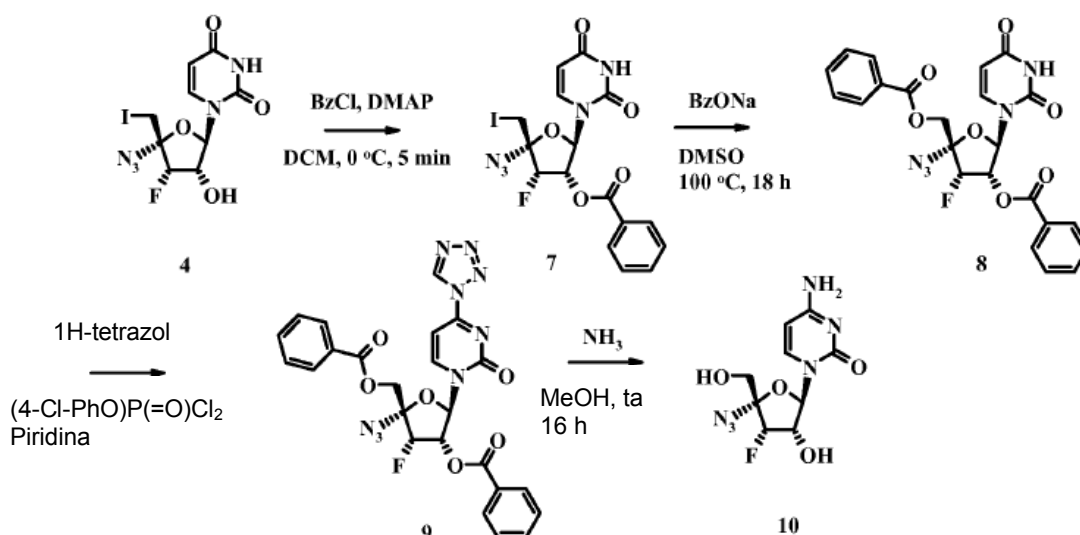
El nucleósido comercialmente disponible 3'-fluoro-3'-deoxiuridina (1) también se puede preparar según los procedimientos descritos por Gosselin, G. et al, *Collect. Czech. Chem. Commun.* (2006), Vol. 71, N°. 7, 991-1010. La yodación seguida de la eliminación del yoduro en condiciones básicas puede dar lugar al intermedio 3. La introducción de un grupo azido en la posición 4' en el intermedio 3, seguido de desplazamiento oxidativo del 5'-yoduro con ácido *m*-cloroperbenzoico en el intermedio 4 para proporcionar el 5 se puede lograr según los métodos descritos por Smith, D. B. et al. *J. Med. Chem.* (2009), 52(9), 2971-2978. La desprotección de los grupos *m*-clorobenzoilos 5' en el intermedio 5 rinde el intermedio 6 de uridina (Esquema 1).

Esquema 1



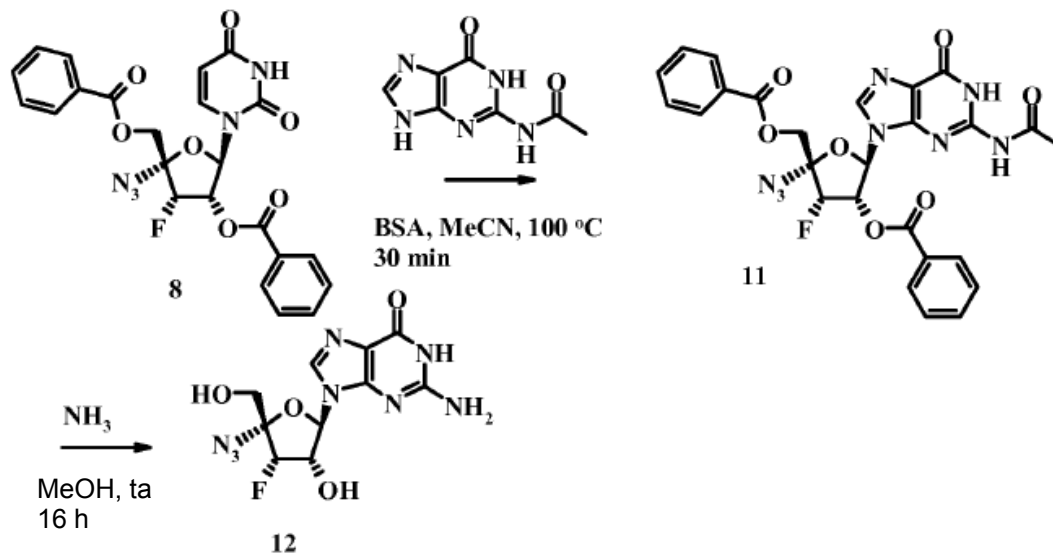
El intermedio 10 de citidina ha sido descrito por Smith, D. B. et al en *J. Med. Chem.* (2009), 52(9), 2971-2978. Alternativamente, el 10 también se puede preparar de modo eficaz mediante la ruta sintética trazada en el Esquema 2.

Esquema 2



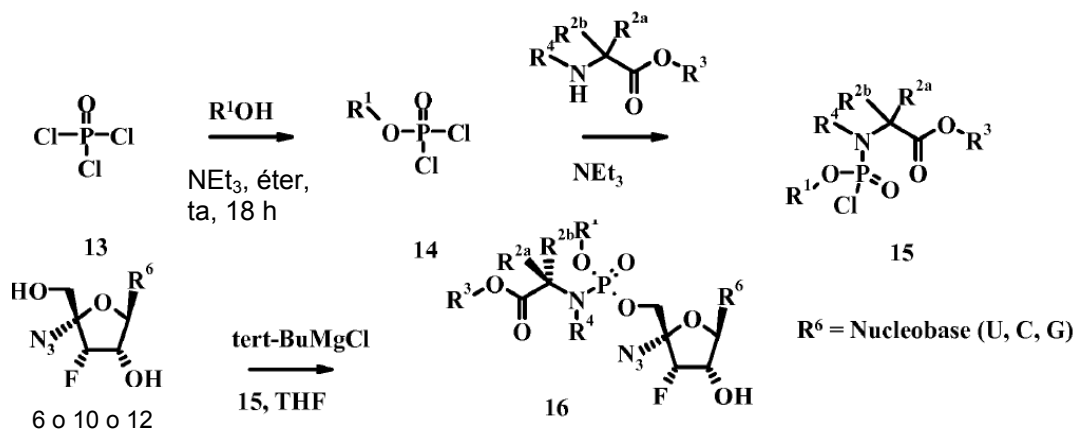
El intermedio 12 de guanosina (referencia) se puede preparar mediante reacción de transaminación a partir del intermediario 8 con la guanina protegida seguido de la reacción de desprotección (Esquema 3).

Esquema 3



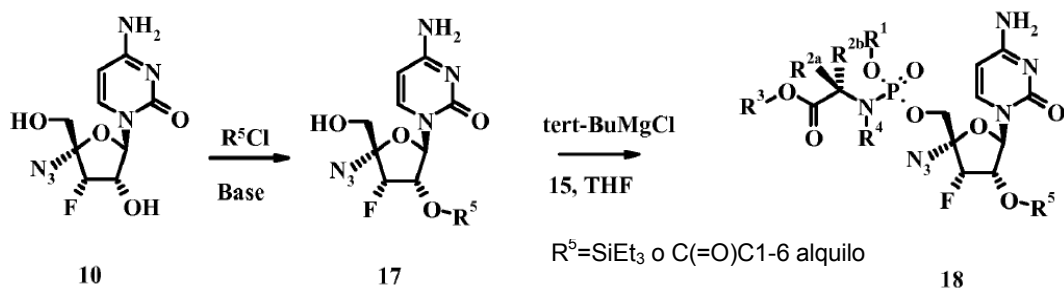
Los compuestos fosoroamidato de la presente invención (o compuestos de referencia) se pueden preparar mediante condensación del nucleósido 6 o 10 (o el nucleósido de referencia 12) con un compuesto 15 de fosocloridato sustituido adecuado en presencia de una base fuerte (Esquema 4). La condensación se puede llevar a cabo sobre el nucleósido 6 o 10 desprotegido (o el nucleósido de referencia 12 desprotegido). El producto acoplado 16 en la fórmula I se obtiene inicialmente como una mezcla de dos diastereómeros en la reacción de acoplamiento y se pueden separar en sus correspondientes enantiómeros quirales mediante una columna quiral, HPLC quiral, o cromatografía SFC quiral.

Esquema 4



La reacción de condensación se puede también llevar a cabo sobre el nucleósido 6 o 10 protegido (o el nucleósido 12 de referencia protegido). Por ejemplo, el nucleósido 6 se puede proteger en la posición 2' para dar el intermedio 17. La reacción de condensación con 17 puede llevar al compuesto 18 en la fórmula I con rendimiento mejorado. En el caso de que R<sup>5</sup> sea el grupo trietilsililo, el 18 se puede desproteger selectivamente para eliminar el 2'-trietilsililo por tratamiento con ácido acético o ácido fórmico a temperatura ambiente para generar el compuesto 16 en donde R<sup>6</sup> es citidina (Esquema 5).

Esquema 5



### Dosificación y Administración

Como se muestra en la Tabla anterior los compuestos de fórmula I tienen el potencial de ser eficaces como fármacos antivirales para el tratamiento de infecciones por VHC en seres humanos, o se metabolizan en un compuesto que exhiben tal actividad.

En otra realización de la invención, el compuesto activo o su derivado o sal se puede administrar en combinación con otro agente antiviral, como un agente anti-hepatitis que incluye aquellos de fórmula I. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administran en combinación con otro agente antiviral, se puede aumentar la actividad con respecto a la compuesto original. Esto se puede evaluar fácilmente preparando el derivado y probando su actividad anti-VHC según el método descrito en esta memoria.

La administración del compuesto activo puede oscilar de continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, 4 veces al día) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal y de supositorio, entre otras vías de administración.

Los derivados nucleósidos 4'-sustituídos, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, se pueden usar como medicamentos en forma de cualquier formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica se puede administrar por vía enteral, ya sea oralmente, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones, o por vía rectal, p. ej. en forma de supositorios. También pueden administrarse parenteralmente (intramuscularmente, por vía intravenosa, subcutáneamente o inyección intracisternal o técnicas de infusión), p. ej. en forma de soluciones de inyección, por vía nasal, p. ej. en forma de pulverizaciones nasales, o pulverización por inhalación, tópicamente y así sucesivamente.

Para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, los derivados de nucleósidos 4'-sustituídos, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, se pueden formular con un excipiente inorgánico u orgánico, terapéuticamente inerte, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los compuestos de fórmula I se pueden formular en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente como sales farmacológicamente aceptables. Debido a que los compuestos de la presente invención son en su mayor parte solubles en agua, se pueden administrar por vía intravenosa en solución salina fisiológica (p. ej., tamponada a pH de aproximadamente 7,2 a 7,5). Se pueden usar tampones convencionales como fosfatos, bicarbonatos o citratos para este fin. Por supuesto, un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometan su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc.) que son bien conocidas por los expertos en la técnica. También está dentro del experto común en la técnica modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para un máximo efecto beneficioso en pacientes.

Para las formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril o solución acuosa de cloruro sódico, aunque pueden incluirse otros ingredientes incluyendo los que ayudan a la dispersión. Por supuesto, cuando se va a usar y mantener el agua estéril como estéril, también deben esterilizarse las composiciones y los vehículos. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Excipientes adecuados para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas de gelatina dura y blanda son, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz y derivados de los mismos, talco, y ácido esteárico y sus sales.

Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden ser entéricamente revestidas o de liberación sostenida mediante técnicas estándar.

Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos.

Excipientes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, glicerina o aceites vegetales.

Excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales y endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos.

Excipientes adecuados para soluciones y jarabes para uso entérico son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden proporcionarse como formulaciones de liberación sostenida u otras formulaciones apropiadas.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarante o antioxidantes.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener otros agentes terapéuticamente activos conocidos en la técnica.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para administración oral, sería apropiada una dosis diaria entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferida 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferida 1,0 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). La dosificación diaria se puede administrar como una dosis única o en dosis divididas, generalmente entre 1 y 5 dosis por día.

En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se prefieren la forma pro-fármaco de los compuestos, especialmente que incluyen derivados acilados (acetilados u otros), ésteres de piridina y diversas formas de sales de los presentes compuestos. Un experto habitual en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los presentes compuestos en formas pro-fármaco para facilitar la liberación de compuestos activos a un sitio objetivo dentro del organismo o paciente huésped. Un experto habitual en la técnica también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas pro-fármaco, cuando sea aplicable, en la liberación de los presentes compuestos al sitio objetivo dentro del organismo o paciente huésped para maximizar el efecto deseado del compuesto.

#### Indicaciones y Tratamiento

Los compuestos de la invención y sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento y prevención de la infección por VHC.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de una infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en la inhibición de la replicación de VHC en una célula, comprendiendo dicho uso administrar el compuesto de Fórmula I.

#### Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención y sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento y prevención de la infección por VHC solos o cuando se usan en combinación con otros compuestos dirigidos a elementos virales o celulares o funciones implicadas en el ciclo de vida de VHC. Las clases de compuestos útiles en la invención incluyen, sin limitación, todas las clases de antivirales de VHC.

Para terapias de combinación, las clases de agentes mecanísticos que pueden ser útiles cuando se combinan con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio de entrada ribosómico interno (IRES) y otros medicamentos que inhiben la unión de la célula a VHC o la entrada del virus, la traducción del RNA de VHC, la transcripción del RNA de VHC, la replicación o maduración de VHC, el ensamblaje o liberación del virus. Compuestos específicos en estas clases y útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasa de VHC macrocíclicos, heterocíclicos y lineales



como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-9005 18), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor del cofactor de la proteasa NS4A de VHC), VX-500, VX-8 13, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-3 16, ABT-450 EP-0 13420 (y congéneres) y VBY-376; inhibidores útiles de la polimerasa Nucleosídica de VHC (replicasa) de la invención incluyen, pero no se limitan a, R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y otros varios análogos de nucleósidos y nucleótidos e inhibidores de VHC que incluyen (pero no se limitan a) aquellos derivados como nucleós(t)idos 2'-C-metil modificados, nucleós(t)idos 4'-aza modificados, y nucleós(t)idos 7'-deaza modificados. Inhibidores de la polimerasa de VHC (replicasa) no nucleosídicos útiles en la invención, incluyen, pero no se limitan a, HCV-796, HCV-371, VHC-759, VHC-916, VHC-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con ciclofilina y antagonistas de inmunofilina (p. ej., sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811 así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de quinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (p. ej., HSP90 y HSP70), otros agentes inmunomoduladores que pueden incluir, sin limitación, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticos) como Intron A, Roferon A, Canferon-A300, Advaferon, Infergen, Humoferon, Sumiferon MP, Alfaferone, IFN- $\beta$ , Feron y similares; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), como PEG interferón- $\alpha$ -2a (Pegasys), PEG interferón- $\alpha$ -2b (PEGIntron), Interferón- $\alpha$ -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón como el interferón fusionado con albúmina, Albuferon, Locteron, y similares; interferones con diversos tipos de sistemas de administración controlada (p. ej., ITCA-638, interferón-omega administrado por el sistema de administración subcutáneo DUROS); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, como resiquimod y similares; interleucinas; compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de células T auxiliares tipo 1, como SCV-07 y similares; agonistas de los receptores tipo TOLL como CpG-10101 (actilon), isotorabina, ANA773 y similares; timosina  $\alpha$ -1; ANA-245 y ANA-246; diclorhidrato de histamina; propagermanium; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, como civacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas como InnoVac C, HCV E1E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los usos descritos anteriormente que implican administrar un inhibidor NS5A, un agonista del receptor de interferón Tipo I (p. ej., un IFN- $\alpha$ ) y un agonista del receptor de interferón Tipo II (p. ej., un IFN- $\gamma$ ) pueden aumentarse mediante la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- $\alpha$ . Los antagonistas de TNF- $\alpha$  ejemplares, que son adecuados para usar en tales terapias de combinación incluyen ENBREL, REMICADE, y HUMIRA.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con antiprotozoos y otros antivirales que se cree que son eficaces en el tratamiento de la infección por VHC como, sin limitación, el profármaco nitazoxanida. La nitazoxanida puede usarse como un agente en combinación con los compuestos descritos en esta invención así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de la infección por VHC como peginterferón  $\alpha$ -2a y ribavirina.

También se pueden usar compuestos de la invención con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (p. ej., tarabavarina, levoviron), microRNA, compuestos de ARN de interferencia cortos (p. ej., SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótidos o nucleósidos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC incluyen inhibidores de helicasa NS3; inhibidores del co-factor NS4A; inhibidores de oligonucleótidos antisentido, como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; ARN de horquilla corta (shRNA) codificado por vector; ribozimas específicas de VHC como heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de entrada como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa-glucosidasa como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Otros compuestos inhibidores ilustrativos de VHC incluyen aquellos descritos en las siguientes publicaciones: Pat. de E.E.U.U N° 5.807.876; 6.498.178; 6.344.465; y 6.054.472; Publicaciones de Solicitud de Patente PCT N°. WO97/40028; WO98/4038 1; WO00/56331, WO02/04425; WO03/007945; WO03/010141; WO03/000254; WO01/32153; WO00/06529; WO00/18231; WO00/10573; WO00/13708; WO01/85172; WO03/037893; WO03/037894; WO03/037895; WO02/100851; WO02/100846; WO99/01582; WO00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO98/22496; WO99/07734; WO05/073216, WO05/073195 y WO08/021927.

Además, se pueden administrar combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, como terapia de combinación múltiple con al menos uno de los compuestos de la invención. La presente invención no se limita a las clases de compuestos antes mencionados y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos. Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto de este grupo inventivo con otros compuestos del grupo inventivo u otros compuestos fuera del grupo inventivo, siempre y cuando la combinación no elimine la actividad anti-viral del compuesto de este grupo inventivo o la actividad antiviral de la propia composición farmacéutica.

La terapia de combinación puede ser secuencial, es decir primero el tratamiento con un agente y después un segundo agente (por ejemplo, donde cada tratamiento comprende un compuesto diferente o donde un tratamiento

comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o puede tratarse con ambos agentes al mismo tiempo (simultáneamente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable después de la finalización de la primera terapia antes de comenzar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes al mismo tiempo puede ser con la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia combinada no necesita estar limitada a dos agentes y puede incluir tres o más agentes. Las dosificaciones para la terapia de combinación concurrente y secuencial dependerán de la absorción, distribución, metabolismo y velocidades de excreción de los componentes de la terapia de combinación, así como otros factores conocidos por el experto en la técnica. Los valores de dosificación vararán también con la severidad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto, los regímenes y esquemas de dosificación específicos pueden ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio del experto en la técnica de administrar o supervisar la administración de la terapia de combinación.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de la infección por Virus de la Hepatitis C (VHC), comprendiendo dicho uso administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I para el uso anterior, que comprende además administrar un modulador del sistema inmune o un agente antiviral que inhibe la replicación de VHC, o una combinación de los mismos.

La invención proporciona el compuesto de Fórmula I para el uso anterior, en donde el modulador del sistema inmune es un interferón o interferón químicamente derivatizado.

La invención proporciona el compuesto de Fórmula I para los usos anteriores, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de la helicasa de VHC, un inhibidor de la primasa de VHC, un inhibidor de fusión de VHC, y una combinación de los mismos.

## Ejemplos

### Condiciones Generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos representados en las reacciones sintéticas ilustrativas descritas a continuación en la sección de Ejemplos.

Los materiales y los reactivos de partida usados en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles a partir de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica que siguen procedimientos expuestos en referencias como *Reactivos para la Síntesis Orgánica* de Fieser y Fieser; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; *Química de Compuestos de Carbono* de Rodd, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y *Reacciones Orgánicas*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Debe apreciarse que los esquemas de reacción sintéticos mostrados en la sección de Ejemplos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la invención y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán a un experto en la técnica que se ha referido en la descripción contenida en esta especificación.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en esta memoria se llevan a cabo normalmente en una atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, a menudo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, y más a menudo y convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente (de habitación), p. ej., aproximadamente 20°C.

Pueden estar presentes en los compuestos de partida diversos sustituyentes en los compuestos de la invención, añadidos a cualquiera de los productos intermedios o añadidos después de la formación de los productos finales mediante métodos conocidos de reacciones de sustitución o conversión. Si los sustituyentes son reactivos por sí mismos, entonces los sustituyentes se pueden proteger por sí mismos según las técnicas conocidas en la técnica. Se conocen en la técnica una variedad de grupos protectores, y se pueden emplear. Se pueden encontrar ejemplos de muchos grupos posibles en "*Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*" de Green et al., John Wiley and Sons, 1999. Por ejemplo, se pueden añadir los grupos nitro por nitración y el grupo nitro puede convertirse en otros grupos, como amino mediante reducción, y halógeno mediante diazotización del grupo amino y sustitución del grupo diazo por halógeno. Los grupos acilo se pueden añadir mediante acilación de Friedel-Crafts. Los grupos acilo se pueden transformar luego en los grupos alquilo correspondientes mediante diversos métodos, que incluyen la reducción de Wolff-Kishner y la reducción de Clemmenson. Los grupos amino se pueden alquilar para formar grupos mono- y di-alquilamino; y los grupos mercapto e hidroxilo se pueden alquilar para formar los éteres

correspondientes. Los alcoholes primarios se pueden oxidar mediante agentes oxidantes conocidos en la técnica para formar ácidos carboxílicos o aldehídos, y los alcoholes secundarios se pueden oxidar para formar cetonas. Por lo tanto, se pueden emplear reacciones de sustitución o alteración para proporcionar una variedad de sustituyentes a través de la molécula del material de partida, productos intermedios, o el producto final, incluyendo productos aislados.

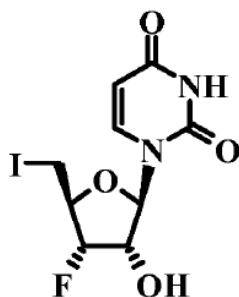
#### Abreviaturas

Las abreviaturas usadas en esta memoria incluyen: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), atmósferas (Atm), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), *ter*-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), di-*ter*-butil pirocarbonato o anhídrido boc (BOC<sub>2</sub>O), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), ácido *m*-cloroperbenzólico (MCPBA), ácido *m*-clorobenzóico (MCBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxycarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (pf), carbonil diimidazol (CDI), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (ms), trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), metil *t*-butil éter (MTBE), dibencilidenoacetona (Dbal), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), dietil azodicarboxilato (DEAD), fenilo (Ph), di-*iso*-propilazodicarboxilato, DIAD, libras por pulgada cuadrada (psi), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), piridina (pyr), di-*iso*-butilaluminohidrido, DIBAL-H, temperatura ambiente, ta o TA, N,N-dimetil acetamida (DMA), *ter*-butildimetilsililo o *t*-BuMe<sub>2</sub>Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et<sub>3</sub>N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-(Tf), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-*bis*-(dietilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía en capa fina (TLC), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), dietiléter (Et<sub>2</sub>O), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), etilo (Et), ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), hexametil disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- o tosilo (Ts), *iso*-propilo (*i*-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*ter*-) y *neo* tienen su significado habitual cuando se usan con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D.P. Klesney, *Nomenclatura en Química Orgánica*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

#### Ejemplos preparativos

##### Preparación 1

Preparación del intermedio quiral 1-((2R,3S,4S,5S)-4-fluoro-3-hidroxi-5-yodometil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona



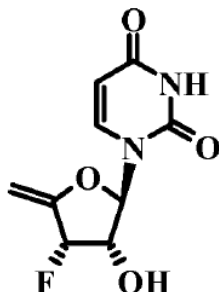
M.W. 356,09 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Se disolvieron 3'-deoxi-3'-fluorouridina quiral (Green Chem Pharma) (5,2 g, 21 mmol) y PPh<sub>3</sub> (7,7 g, 29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN/Piridina (95:5, 250 ml). Se añadió yodo (7,0 g, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> durante 12 h. Se añadió agua (80 ml), y se evaporó el disolvente a sequedad a presión reducida. Se realizó una destilación azeotrópica con CH<sub>3</sub>CN y luego con CHCl<sub>3</sub> para eliminar el agua restante. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOH 2-4% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto del título (5 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,45 (s, 1H), 7,72-7,69 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,87-5,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,74-5,71 (m, 2H), 5,00-4,80 (dd, J=54,3 Hz, 4,2 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H).

## Preparación 2

Preparación del intermedio quiral 1-((2R,3S,4S)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metilén-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona



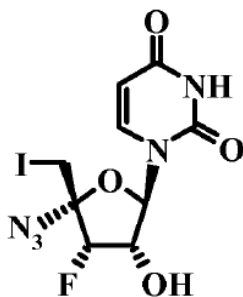
M.W. 228,18 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Se añadió a 1-((2R,3S,4S,5S)-4-fluoro-3-hidroxi-5-yodometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (10,7 g) en metanol (650 ml) NaOMe (16,2 g, 30 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Resin (H<sup>+</sup>, lavada con agua) en porciones a 0°C hasta que el pH alcanza 6~7. Se eliminó Resin por filtración y se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (como eluyente acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,3 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,53 (s, 1H), 7,79-7,76 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,14-6,12 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,08-6,06 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,74-5,71 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,40-5,19 (dd, J=55,8 Hz, 4,5 Hz, 1H), 4,71-4,54 (m, 3H). MS [M+H]<sup>+</sup> = 229,2

## Preparación 3

Preparación del intermedio quiral 1-((2R,3S,4S,5S)-4-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-yodometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona



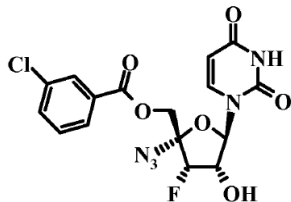
M.W. 397,11 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Se suspendieron [Bn(Et)<sub>3</sub>N]Cl (17 g, 75 mmol) y NaN<sub>3</sub> (4,5 g, 69 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión fina resultante se filtró en una disolución seca de THF (30 ml) de 1-((2R,3S,4S)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metilén-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (2 g, 8,8 mmol). Se añadió 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,6 mmol), se enfrió la solución resultante en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de yodo (8 g, 31 mmol) en THF anhidro (30 ml) durante un periodo de 60 min. Se agitó la mezcla de reacción a 0-9°C durante 16 h. Se añadió *N*-Acetil-L-cisteína, y se agitó la solución hasta que cesó el burbujeo. El disolvente se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen, después se añadió una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,1 M y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> :EtOH; 200:100:3] para obtener el producto bruto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOH al 0~3 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dos veces para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,73 g, 21%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,09 (s, 1H), 7,38-7,35 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,83-5,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,76-5,75 (d, J=4,2 Hz, 1H), 5,45-5,26 (dd, J=52,2 Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H).

## Preparación 4

Preparación del intermedio quiral del éster (2R,3S,4S,5S)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetil del ácido 3-cloro-benzóico



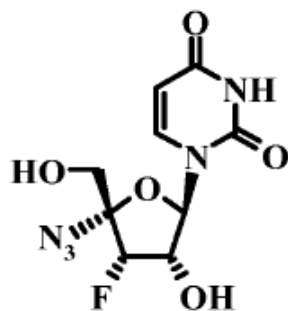
M.W. 425,76 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

Una solución de 1-((2R,3S,4S,5S)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-yodometil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral (0,76 g, 1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) se combinó con una mezcla de (Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (796 mg, 2,35 mmol) y ácido *m*-clorobenzoico (500 mg, 3,2 mmol) en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1,75 M, 40 ml). El sistema de dos fases se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y se añadió una porción de ácido *m*-cloroperbenzoico (3,6 g) [55% en equilibrio con ácido 3-clorobenzoico (10%) y agua (35%)]. Después de 1h, se añadieron 3x1,2 g de esta mezcla de reactivos a intervalos de 1 h. Después de la última adición, la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,1 M) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (pH 7~8). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 min. Se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOH 0~3 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,35 g, 43%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (s, 1H), 8,09-7,91 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,32-7,29 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,79-5,73 (m, 2H), 5,61-5,42 (dd, J=51,9 Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H).

## Preparación 5

Preparación del intermedio quiral 1-((2R,3S,4S,5S)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona



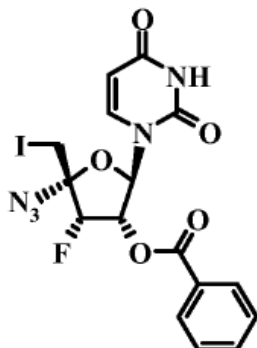
M.W. 287,21 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

Se añadió una solución de NH<sub>3</sub> en MeOH (7N, 10 ml) al éster quiral (2R,3S,4S,5S)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetil del ácido 3-cloro-benzóico (100 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34,5 mg, 51%)

MS [M+H]<sup>+</sup> = 288,0; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,52 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,18-6,15 (m, 2H), 5,88-5,77 (m, 2H), 5,23-5,03 (dd, J=53,7 Hz, 4,5 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,54-3,53 (d, J=5,1 Hz, 2H).

## Preparación 6

Preparación del intermedio quiral de ácido benzoico (2R,3S,4S,5S)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-5-yodometil-tetrahidro-furan-3-il esterina-2,4-diona



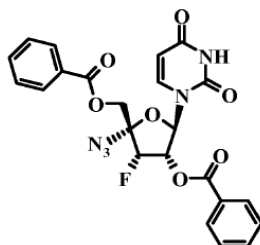
M.W. 501,22 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

A una solución de 1-((2R,3S,4S,5S)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-yodometil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral preparada en la Preparación 3 (1,5 g, 3,78 mmol) y DMAP (0,87 g, 7,56 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió gota a gota BzCl (0,67 ml, 5,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min. La mezcla se diluyó después con EA, se lavó con salmuera y HCl acuoso (0,1 M). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo por columna de cromatografía de gel de sílice (PE : EA = 5:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,78 g, 94%).

MS [M+H]<sup>+</sup> = 502

## Preparación 7

Preparación del intermedio quiral de ácido benzoico (2R,3S,4S,5S)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-5-benzoilmetil-tetrahidro-furan-3-il esterina-2,4-diona



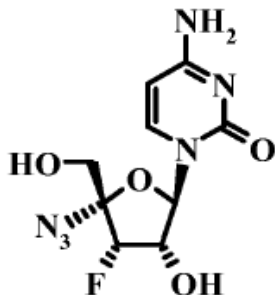
M.W. 495,43 C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>

A una muestra de ácido benzoico (2R,3S,4S,5S)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-5-yodometil-tetrahidro-furan-3-il esterina-2,4-diona quiral (1,78 g, 3,55 mmol) en DMSO, se añadió benzoato sódico (2,56 g, 17,76 mmol) y 18-Crown-6 (0,187 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó en nitrógeno a 100°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó después con salmuera y agua. Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por columna de cromatografía en gel de sílice (PE : EA = 5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,30 g, 74%).

MS [M+H]<sup>+</sup> = 496

## Preparación 8

Preparación del intermedio quiral 4-amino-1-((2R,3S,4S,5S)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2-ona



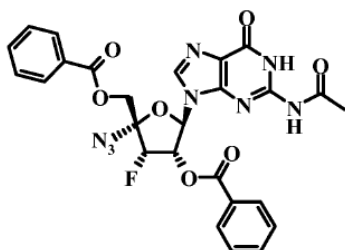
M.W. 286,22 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

A una solución de ácido benzoico (2R,3S,4S,5S)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-5-benzoilmetil-tetrahydro-furan-3-il esterina-2,4-diona quiral (0,2 g, 2,6 mmol) y 1H-tetrazol (0,283 g, 26 mmol) en piridina seca (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió 4-clorofenilfosforodichloridato (0,297 g, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 - 5°C durante 5 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para alcanzar el intermedio 9 1H-tetrazol bruto en el Esquema 2 y se usó directamente sin purificación adicional para la siguiente etapa. El producto 9 1H-tetrazol (0,2 g) se disolvió en dioxano (70 ml) a temperatura ambiente, se añadió NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis por TLC indicó que el material de partida se consumió completamente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en solución metanólica (7 N, 10 ml) de NH<sub>3</sub>. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 50%).

MS [M+H]<sup>+</sup> = 287,2; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,752-7,727 (d, 1 H, J= 7,5), 7,352 (br, 2H), 6,220-6,195 (d, 1 H, J=7,5), 6,018-5,997 (d, 1 H, J=6,3), 5,816-5,791 (d, 1 H, J=7,5), 5,758-5,719 (t, 1H), 5,195-5,001 (dd, 1 H, J=4,5 Hz, J=53,4), 4,548-4,436 (m, 1H), 3,539-3,462 (m, 2H).

## Preparación 9

Preparación del intermedio quiral del éster (2R,3S,4S,5S)-2-(2-acetilamino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il)-5-azido-4-fluoro-5-benzoilmetil-tetrahydro-furan-3-il del ácido benzoico (referencia)



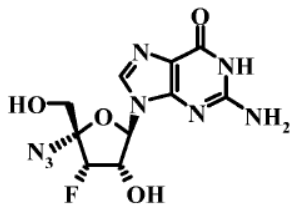
M.W. 576,51 C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

A una mezcla de N-(6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-2-il)-acetamida (154 mg, 0,8 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió BSA (325 mg, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 60°C hasta que se convirtió en una solución transparente. Se añadió una solución de ácido benzoico quiral (2R,3S,4S,5S)-5-azido-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-5-benzoilmetil-tetrahydro-furan-3-il esterina-2,4-diona de la Preparación 7 (200 mg, 0,4 mmol) en MeCN, seguido de la adición de TMSOTf (357 mg, 1,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante por irradiación de microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para lograr el compuesto bruto del título (120 mg, 51%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 577,2; LC-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 599,1

## Preparación 10

Preparación del intermedio quiral 2-amino-9-((2R,3S,4S,5S)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahydrofuran-2-il)-1,9-dihidro-purin-6-ona (referencia)



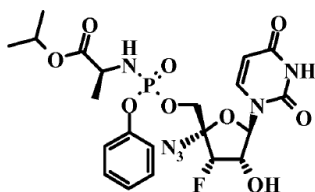
M.W. 326,25 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

A una solución del éster quiral bruto del ácido benzoico (2R,3S,4S,5R)-2-(2-acetilamino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il)-5-azido-4-fluoro-5-benzoilmetil-tetrahydro-furan-3-il (120 mg, 0,26 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió solución metanólica (2 ml, 7 N) de amoníaco. Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 18 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a vacío, se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 22%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 327,0

## Ejemplo 1

Preparación del éster isopropílico del ácido (S)-2-{{(2R,3S,4S,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico



I-1

M.W. 556,45 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P

## Etapa A

Se resuspendió hidrocloreto de (S)-isopropil 2-aminopropanoato (Oakwood, 300 mg, 1,95 mmol) y fenil fosfordicloridato (Aldrich, 397 mg, 280 μl, 1,79 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió trietilamina (362 mg, 498 μl, 3,58 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente, se lavó el residuo con éter seco. Se concentró el filtrado para dar (2S)-isopropil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato bruto en forma de un aceite amarillo claro (0,5 g, 91%) y se usó sin purificación adicional.

## Etapa B

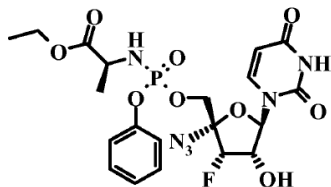
A una solución de 1-((2R,3S,4S,5R)-5-Azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral preparada en la Preparación 5 (54 mg, 188 μl) en THF anhidro (3,75 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (470 μl, 470 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino) propanoato bruto (940 μl, 470 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g., MeOH de 0-15% en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (22 mg, 21%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 557,0



## Ejemplo 2

Preparación del éster etílico del ácido (S)-2-[(2R,3S,4S,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico



I-2

M.W. 542,42 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P

## Etapa A

Se suspendió hidrocloreto de (S)-etil 2-aminopropanoato (Aldrich, 300 mg, 1,95 mmol) y fosforodichloridato de fenilo (Aldrich, 434 mg, 306  $\mu$ l, 1,95 mmol) en DCM anhidro (20 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió trietilamina gota a gota (395 mg, 544  $\mu$ l, 3,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente, se lavó el residuo con éter seco. Se concentró el filtrado para dar (2S)-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de etilo bruto en forma de un aceite amarillo claro (0,5 g, 88%) y se usó sin purificación adicional.

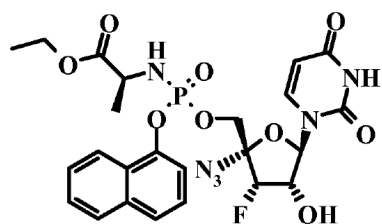
## Etapa B

Se añadió gota a gota a una solución de 1-((2R,3S,4S,5R)-5-Azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral preparada en la Preparación 5 (50 mg, 174  $\mu$ mol) en THF anhidro (5 ml) una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (435  $\mu$ l, 435  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de etilo bruto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH de 0-15% en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7 mg, 7,4%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 543,0

## Ejemplo 3

Preparación del éster etílico del ácido (S)-2-[(2R,3S,4S,5R)-2-azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.



I-3

M.W. 592,48 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P

## Etapa A

Se suspendieron en éter anhidro (20 ml) naftalen-1-ol (Aldrich, 0,72 g, 4,99 mmol) y oxiclorigeno de fósforo (V) (Aldrich, 767 mg, 466  $\mu$ l, 5,00 mmol), y se enfrió la temperatura a -78°C. Se añadió trietilamina (505 mg, 695  $\mu$ l, 4,99 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar fosforodichloridato de naftalen-1-ilo bruto en forma de un aceite amarillo claro (1,3 g, 100%) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa B

Se suspendió hidrocloreto de (S)-etil 2-aminopropanoato (Aldrich, 300 mg, 1,95 mmol) y fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (510 mg, 1,95 mmol) en DCM anhidro (30 ml). La reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió trietilamina (395 mg, 544  $\mu\text{l}$ , 3,91 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con éter seco. Se concentró el filtrado para dar (2S)-etil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto en forma de un aceite amarillo claro (0,6 g, 90%) y se usó sin purificación adicional.

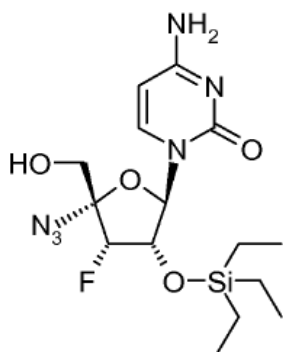
## Etapa C

A una solución de 1-((2R,3S,4S,5R)-5-Azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona quiral preparada en la Preparación 5 (90 mg, 313  $\mu\text{mol}$ ) en THF anhidro (6,25 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (783  $\mu\text{l}$ , 783  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y después se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-etil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto (1,57 ml, 783  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH de 0-15% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro (70 mg, 38%).

LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^{+} = 593,0$

## Preparación 11

Preparación del intermedio 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-5-hidroxi-metil-3-trietilsilaniloxi-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral

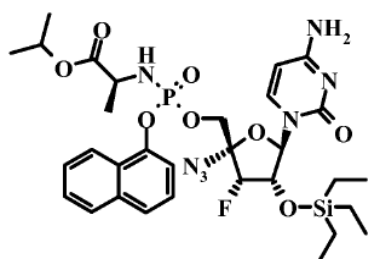


M.W. 400,49  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{Si}$

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en la Preparación 8 (300 mg, 1,05 mmol) en piridina (24,5 ml) a  $-5^{\circ}\text{C}$  se añadió gota a gota clorotrietilsilano (Fluka, 440 mg, 2,92 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, después se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml). La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH de 5-15% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,29 g, 69%).

## Preparación 12

Preparación del intermedio éster isopropílico del ácido (S)-2-(((2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-trietilsilaniloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-(naftalen-1-ilo)fosforilamino]-propiónico



M.W. 719,79  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{FN}_7\text{O}_8\text{PSi}$

## Etapa A

Se resuspendieron hidrocloreto de (S)-isopropil 2-aminopropanoato (Oakwood, 0,706 g, 4,21 mmol) y fosfordicloridato de naftalen-1-ilo preparado en el Ejemplo 3 Etapa A (1,1 g, 4,21 mmol) en DCM anhidro (25 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió trietilamina (852 mg, 1,17 ml, 8,42 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con éter etílico seco y se filtró. Se concentró el filtrado para dar (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto como un aceite amarillo claro (1,3 g, 87%) y se usó sin purificación adicional.

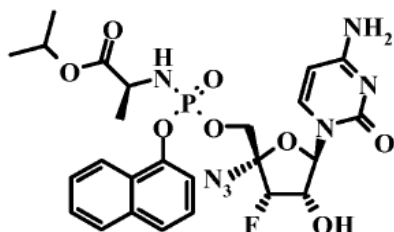
## Etapa B

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-5-hidroximetil-3-trietilsilaniloxi-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en la Preparación 11 (0,29 g, 724  $\mu$ mol) en THF anhidro (42 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (1,81 ml, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto (3,62 ml, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido después de la adición de una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (0,9 ml, 0,9 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añadió MeOH (5 ml). Se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH de 2-18% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (430 mg, 83%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 720,3

## Ejemplo 4

Preparación del éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.



I-4

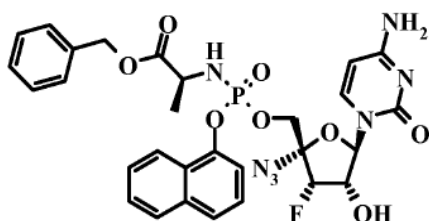
M.W. 605,52 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P

Se disolvió el éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-trietilsilaniloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en la Preparación 12 (0,43 g, 597  $\mu$ mol) en ácido acético (80%, 28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se eliminó el residuo de ácido acético mediante concentración azeotrópica con MeOH tres veces. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH de 2-18% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,2 g, 55%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 606,1

## Ejemplo 5

Preparación del éster bencílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.



I-5

M.W. 653,57 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P

## Etapa A

Se resuspendieron hidrocloreto de (S)-bencil 2-aminopropanoato (Chem Impex, 0,66 g, 3,06 mmol) y fosfordicloridato de naftalen-1-ilo preparado en el Ejemplo 3 Etapa A (0,8 g, 3,06 mmol) en DCM anhidro (15 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió trietilamina (619 mg, 852 µl, 6,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con éter etílico seco y se filtró. El filtrado se concentró para dar 2-(S)-bencil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto en forma de un aceite amarillo claro (1 g, 81%) y se usó sin purificación adicional.

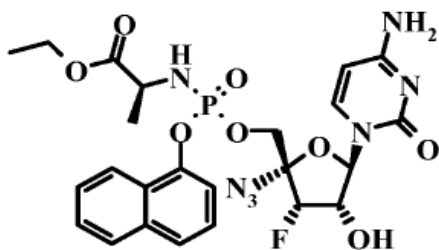
## Etapa B

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en la Preparación 8 (85 mg, 292 µmol) en THF anhidro (8,5 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (742 µl, 742 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-bencil 2-cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto (1,48 ml, 742 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de la solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (371 µl, 371 µmol) y de la solución en THF (0,5 M) de (2S)-bencil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto (0,74 ml, 371 µmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH de 0-20% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (10 mg, 5%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 654,1

## Ejemplo 6

Preparación del éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-ilo)fosforilamino]-propiónico.



I-6

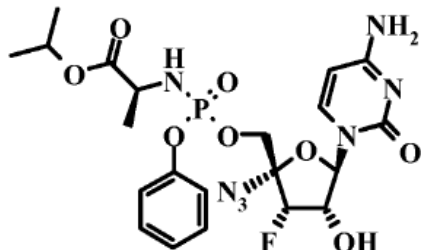
M.W. 591,50 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en la Preparación 8 (50 mg, 175 µmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (437 µl, 437 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-etil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto preparado en el Ejemplo 3 Etapa B (873 µl, 437 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (219 µl, 219 µmol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-bencil 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato bruto (437 µl, 219 µmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH de 0-16% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 5%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 592,2

## Ejemplo 7

Preparación del éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico.



I-7

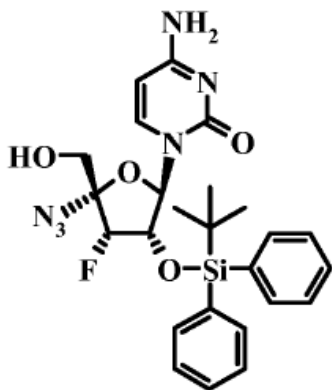
M.W. 555,46 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroxiometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en el Ejemplo 8 (43 mg, 150  $\mu$ mol) en THF anhidro (8 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (376  $\mu$ l, 376  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato bruto preparado en el Ejemplo 1 Etapa A (751  $\mu$ l, 376  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido después de la adición de una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (188  $\mu$ l, 188  $\mu$ mol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-bencil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto (376  $\mu$ l, 188  $\mu$ mol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH de 0-18% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 4%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 556,0

## Preparación 13

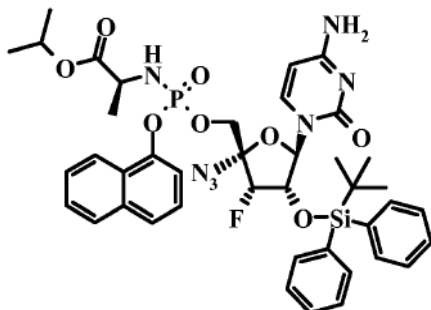
Preparación del intermedio 4-amino-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-azido-3-(*ter*-butil-difenil-silaniloxi)-4-fluoro-5-hidroxiometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral

M.W. 524,63 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si

A una solución de 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-4-fluoro-3-hidroxi-5-hidroxiometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona quiral preparada en el Ejemplo 8 (50 mg, 175  $\mu$ mol) e imidazol (119 mg, 1,75 mmol) en DMF anhidro (2,62 ml) se añadió *ter*-butilclorodifenilsilano (Aldrich, 480 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua varias veces y con salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH de 0-18% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg, 39%).

## Preparación 14

Preparación del intermedio de éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-4-(ter-butil-difenil-silanilo)-3-fluoro-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.



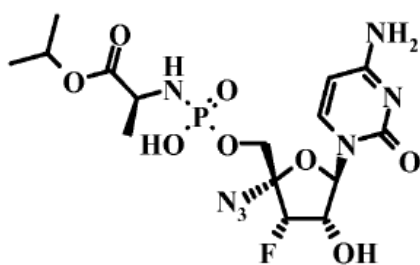
M.W. 843,93 C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>PSi

A una solución de 4-amino-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-azido-3-(ter-butil-difenil-silanilo)-4-fluoro-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il]-1H-pirimidin-2-ona quiral (20 mg, 38,1  $\mu$ mol) en THF anhidro (4 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (95,3  $\mu$ l, 95,3  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto preparado en la Preparación 12 Etapa A (191  $\mu$ l, 95,3  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido después de la adición de solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (48  $\mu$ l, 48  $\mu$ mol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto preparado en la Preparación 12 Etapa A (96  $\mu$ l, 48  $\mu$ mol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH de 2-18% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 68%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 844,2

## Ejemplo 8

Preparación del éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-hidroxi-fosforilamino]-propiónico quiral



I-8

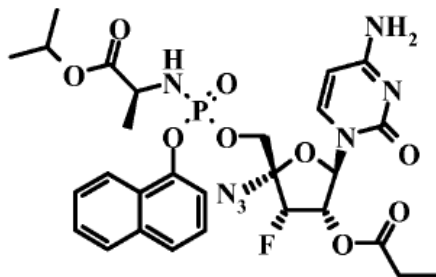
M.W. 479,36 C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P

A una solución de éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-4-(ter-butil-difenil-silanilo)-3-fluoro-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico (18 mg, 21,3  $\mu$ mol) en THF (2,88 ml) se añadió una solución en THF (1M) de TBAF (21,3  $\mu$ l, 21,3  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente, y el residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg, 59%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 479,9

## Ejemplo 9

Preparación del éster isopropílico del ácido (S)-2-[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-propioniloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.



I-9

M.W. 661,59 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>P

A una solución de éster del ácido propiónico (2R,3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-5-azido-4-fluoro-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-3-ilo quiral (la preparación se describirá separadamente, 25 mg, 73,0 μmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (183 μl, 183 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió gota a gota la solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto preparado en la Preparación 12 Etapa A (365 μl, 183 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de solución en THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *ter*-butilmagnesio (92 μl, 92 μmol) y solución en THF (0,5 M) de (2S)-isopropil 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato bruto preparado en la Preparación 12 Etapa A (183 μl, 92 μmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió MeOH (2 ml). Se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH de 2-18% en DCM), después Prep-HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg, 58%).

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 662,2

## Ejemplos biológicos

## Ensayo de Replicón de VHC

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos de fórmula I de inhibir la replicación del ARN de VHC, y por lo tanto su utilidad potencial para el tratamiento de infecciones por VHC. El ensayo usa un reportero como una lectura simple a nivel del replicón de ARN de VHC intracelular. Se introdujo el gen de *luciferasa de Renilla* en el primer marco de lectura de un constructo de replicón de genotipo 1b NK5.1 (N. Krieger *et al.*, *J. Virol.* 2001 75(10): 4614), inmediatamente después de la secuencia del sitio de entrada al ribosoma interno (IRES), y se fusionó con el gen de la neomincina fosfotransferasa (NPTII) a través de un péptido 2A auto-escindible del virus de la fiebre aftosa (M.D. Ryan & J. Drew, *EMBO* 1994 13(4): 928-933). Después de la transcripción *in vitro*, se electroporó el ARN en células Huh7 de hepatoma humano, y se aislaron y se expandieron las colonias resistentes-G418. La línea celular estable seleccionada 2209-23 contiene ARN subgenómico de VHC replicativo, y la actividad de la *luciferasa de Renilla* expresada por el replicón refleja su nivel de ARN en las células. El ensayo se llevó a cabo en placas duplicadas, una en blanco opaco y una en transparente, con el fin de medir la actividad anti-viral y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, asegurando que la actividad observada no se debe a proliferación celular disminuida o se debe a muerte celular.

Se cultivaron células de replicón de VHC (2209-23), que expresan el reportero de la *luciferasa de Renilla*, en MEM de Dulbecco (Invitrogen n° cat. 10569-010) con suero bovino fetal al 5% (FBS, Invitrogen n° cat. 10082-147) y se plaquearon en una placa de 96 pocillos a 5.000 células por pocillo, y se incubaron durante toda la noche. Veinticuatro horas más tarde, se añadieron diferentes diluciones de compuestos químicos en el medio de crecimiento a las células, las cuales se incubaron posteriormente a 37°C durante tres días. Al final del tiempo de incubación, se recogieron las células en placas blancas y se midió la actividad luciferasa usando el sistema de Ensayo de *luciferasa de R.* (Promega n° cat. E2820). Todos los reactivos descritos en el párrafo siguiente estaban incluidos en el kit del fabricante, y se siguieron las instrucciones del fabricante para las preparaciones de los reactivos. Las células se lavaron una vez con 100 μl tampón fosfato salino (pH 7,0) (PBS) por pocillo y se lisaron con 20 μl de tampón de lisis del Ensayo de *luciferasa de R.* 1x antes de incubación a temperatura ambiente durante 20 min. Entonces se insertó la placa en el luminómetro de microplaca Centro LB 960 (Berthold Technologies), y se inyectaron en cada pocillo 100 μl de tampón de Ensayo de *luciferasa de R.* y se midió la señal usando un programa de medición de 2 segundos, de 2 segundos de retraso. El IC<sub>50</sub>, la concentración del fármaco requerida para reducir el nivel del replicón en un 50% con relación al valor control celular no tratado, se puede

calcular a partir del gráfico del porcentaje de disminución de la actividad de luciferasa frente a la concentración de fármaco como se describió anteriormente.

Se usó el reactivo WST-1 de Roche Diagnostic (n° cat. 1644807) para el ensayo de citotoxicidad. Se añadieron diez microlitros de reactivo WST-1 a cada pocillo de las placas transparentes incluyendo los pocillos que contienen sólo medio como blancos. Se incubaron las células durante 2 h a 37°C, y se midió el valor de DO usando el lector de placas de microtitulación MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). De nuevo la CC<sub>50</sub>, la concentración del fármaco requerida para disminuir la proliferación celular en un 50% en relación al valor control de las células no tratadas, se puede calcular a partir del gráfico de disminución del porcentaje del valor de WST-1 frente a la concentración de fármaco como se describió anteriormente.

Los datos biológicos representativos se muestran en la Tabla II a continuación:

TABLA II

Compuesto	IC <sub>50</sub> del Replicón VHC (uM)	CC <sub>50</sub> de Citotoxicidad de WST-1 (uM)
I-1	>100	>100
I-2	39,805	>100
I-3	79,095	>100
I-4	>100	>100
I-5	1,53875	91,2
I-6	32	>100
I-7	56	>100
I-8	>100	>100
I-9	27	58

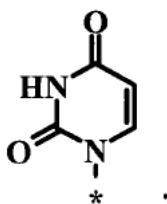
Se entenderá que las referencias en esta memoria para al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de seres humanos así como de otros mamíferos. Además, el tratamiento de una infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC), como se usa en esta memoria, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una afección asociada con o mediada por la infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC), o los síntomas clínicos de la misma.

Las características descritas en la descripción anterior, o en las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función descrita, o un método o proceso para alcanzar el resultado descrito, según proceda, se pueden usar, por separado, o en cualquier combinación de tales características, para realizar la invención en diversas formas de la misma.

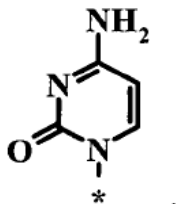
La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Debe entenderse que la descripción anterior se pretende que sea ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse no con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.







11. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R<sup>6</sup> es



12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
  - éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
  - éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-2-Azido-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;
  - éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;
  - éster bencílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi) fosforilamino]-propiónico;
  - éster etílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
  - éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
  - éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-hidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-hidroxi-fosforilamino]-propiónico, y
  - éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4S,5R)-5-(4-Amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3-fluoro-4-propioniloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para usar en el tratamiento o profilaxis de la infección por Virus de Hepatitis C (VHC).
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y soportes terapéuticamente inertes.