



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 357 770**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01) **C07F 9/02** (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01) **C07H 15/00** (2006.01)
C07H 17/00 (2006.01) **C07H 21/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04750807 .2**

(96) Fecha de presentación : **26.04.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1628685**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

(54) Título: **Análogos de fosfonatos antivirales.**

(30)

Prioridad: 25.04.2003 US 465400 P 25.04.2003 US 465554 P 25.04.2003 US 465544 P
25.04.2003 US 465602 P 25.04.2003 US 465550 P 25.04.2003 US 465608 P
25.04.2003 US 465598 P 25.04.2003 US 465469 P 25.04.2003 US 465690 P
25.04.2003 US 465322 P 25.04.2003 US 465610 P 25.04.2003 US 465759 P
25.04.2003 US 465667 P 25.04.2003 US 465463 P 25.04.2003 US 465478 P
25.04.2003 US 465559 P 25.04.2003 US 465408 P 25.04.2003 US 465821 P
25.04.2003 US 465584 P 25.04.2003 US 465633 P 25.04.2003 US 465347 P
25.04.2003 US 465696 P 25.04.2003 US 465289 P 25.04.2003 US 465844 P
25.04.2003 US 465687 P 25.04.2003 US 465548 P 25.04.2003 US 465561 P
25.04.2003 US 465684 P 25.04.2003 US 465587 P 25.04.2003 US 465377 P
25.04.2003 US 465630 P 25.04.2003 US 465720 P 25.04.2003 US 465591 P
25.04.2003 US 465649 P 25.04.2003 US 465600 P 25.04.2003 US 465742 P
25.04.2003 US 465634 P 25.04.2003 US 465537 P 25.04.2003 US 465553 P
25.04.2003 US 465647 P 25.04.2003 US 465698 P 29.07.2003 US 490799 P
15.08.2003 US 495273 P 15.08.2003 US 495539 P 15.08.2003 US 495760 P
15.08.2003 US 495393 P 15.08.2003 US 495430 P 15.08.2003 US 495277 P
15.08.2003 US 495630 P 15.08.2003 US 495631 P 15.08.2003 US 495687 P
15.08.2003 US 495696 P 15.08.2003 US 495600 P 15.08.2003 US 495490 P
15.08.2003 US 495345 P 15.08.2003 US 495671 P 15.08.2003 US 495388 P
15.08.2003 US 495684 P 15.08.2003 US 495392 P 15.08.2003 US 495387 P
15.08.2003 US 495344 P 15.08.2003 US 495964 P 15.08.2003 US 495616 P
15.08.2003 US 495564 P 15.08.2003 US 495425 P 15.08.2003 US 495602 P
15.08.2003 US 495341 P 15.08.2003 US 495772 P 15.08.2003 US 495343 P
15.08.2003 US 495763 P 15.08.2003 US 495485 P 15.08.2003 US 495278 P
15.08.2003 US 495317 P 15.08.2003 US 495592 P 15.08.2003 US 495632 P
15.08.2003 US 495805 P 15.08.2003 US 495275 P 15.08.2003 US 495334 P
15.08.2003 US 495349 P 15.08.2003 US 495453 P 15.08.2003 US 495633 P
15.08.2003 US 495491 P 15.08.2003 US 495342 P 10.10.2003 US 510245 P
24.10.2003 US 514202 P 24.10.2003 US 513948 P 24.10.2003 US 514258 P
29.10.2003 US 515266 P 12.11.2003 US 519476 P 20.11.2003 US 524340 P
23.12.2003 US 532591 P

(73)

Titular/es: **GILEAD SCIENCES, Inc.**
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US

(72)

Inventor/es: **Boojamra, Constantine, G.;**
Cannizzaro, Carina, E.;
Chen, James, M.;
Chen, Xiaowu;
Cho, Aesop;
Chong, Lee, S.;
Fardis, Maria;
Jin, Haolun;
Hirschmann, Ralph, F.;
Huang, Alan, X.;
Kim, Choung, U.;
Kirschberg, Thorsten, A.;
Lee, Christopher, P.;
Lee, William, A.;
Mackman, Richard, L.;
Markevitch, David, Y.;
Prasad, Vidya, K.;
Pyun, Hyung-Jung;
Ray, Adrian, S.;
Sherlock, Rosemarie;
Swaminathan, Sundaramoorthi;
Watkins, Will;
Zhang, Jennifer, R. y
Oare, David

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

(74)

Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 357 770 T3

DESCRIPCIÓN

Análogos de fosfonatos antivirales

Campo de la invención

La invención se refiere al compuesto de la fórmula que se proporciona a continuación.

5 **Antecedentes de la invención**

La mejora de la liberación de fármacos y otros agentes en células y tejidos diana ha sido el centro de abundantes investigaciones durante muchos años. Aunque se han realizado muchos intentos de desarrollar procedimientos eficaces para importar las moléculas biológicamente activas a las células, tanto *in vivo* como *in vitro*, no se ha demostrado que ninguno sea completamente satisfactorio. Optimizar la asociación del fármaco inhibidor con su diana intracelular al tiempo que se minimiza la redistribución intercelular del fármaco a, por ejemplo, las células adyacentes, suele ser difícil o ineficiente.

La mayoría de los agentes administrados actualmente a un paciente por vía parenteral no están dirigidos, lo que tiene como resultado una administración sistémica del agente a las células y tejidos del cuerpo cuando es innecesario y a menudo indeseable. Esto puede dar como resultado efectos secundarios farmacológicos adversos y a menudo limita la dosis de un fármaco (p. ej., glucocorticoides y otros fármacos antiinflamatorios) que se pueden administrar. Por comparación, aunque la administración oral de fármacos se reconoce generalmente como un procedimiento de administración cómodo y económico, la administración oral puede tener como resultado una (a) captación del fármaco a través de barreras celulares y tisulares, por ejemplo sangre/cerebro, epitelial, membrana celular, lo que tiene como resultado una distribución sistémica indeseable, o (b) una residencia temporal del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. De acuerdo con esto, un objetivo fundamental ha sido desarrollar procedimientos para agentes específicamente dirigidos a células y tejidos. Entre los beneficios de dicho tratamiento se incluye evitar los efectos fisiológicos generales de la administración inadecuada de dichos agentes a otras células y tejidos, tales como células no infectadas.

Por tanto, existe la necesidad de agentes terapéuticos antivirales con mejores propiedades farmacológicas, por ejemplo fármacos que tienen actividad antiviral y propiedades farmacocinéticas mejoradas, que incluyen mejor biodisponibilidad oral, mayor potencia y semivida eficaz prolongada *in vivo*.

Los nuevos compuestos antivirales deberían tener menos efectos secundarios, pautas de dosificación menos complicadas y ser oralmente activos. En particular, existe la necesidad de un régimen de dosificación menos pesado, como una píldora, una vez al día.

Procedimientos de ensayo capaces de determinar la presencia, ausencia o cantidades de inhibición viral son de utilidad práctica en la búsqueda de antivirales, así como para el diagnóstico de la presencia de infección asociada con las afecciones.

En J. Org. Chem. 1991, 56, 2642-2647 se divulgan análogos nucleotídicos de fosfonato con una actividad potente contra el VIH, tales como la sal de amonio de (2R, 5R)-9-[2,5-dihidro-5-fosfonometoxi]-2-furanil]adenina.

En J. Med. Chem. 1999, 42, 1320-1328 y 2002, 45, 1313-1320 se divulgan D-nucleósidos de 2'-fluoro-2',3'-insaturados como agentes anti-VIH.

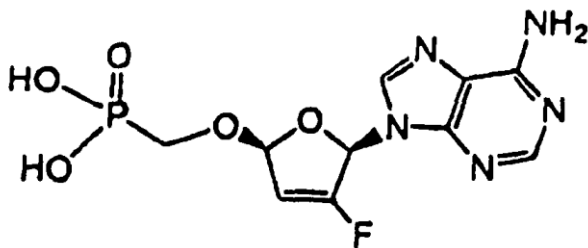
Sumario de la invención

La focalización intracelular se puede conseguir mediante procedimientos y composiciones que permitan la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de las células. La presente invención proporciona un nuevo análogos fosfonato de un compuesto antiviral. Este análogo posee todas las utilidades del compuesto parental y, opcionalmente, proporciona acumulación celular tal como se establece más adelante.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto nuevo con actividad contra virus infecciosos. El compuesto de la invención puede inhibir ARN polimerasas virales tales como, entre otras, las polimerasas de los virus de la hepatitis B, hepatitis C, polio, Coxsackie A y B, Rhino, Echo, viruela, ébola y del Nilo occidental. El compuesto de la invención puede inhibir las ARN polimerasas retrovirales dependientes de ARN o transcriptasas inversas y, por tanto, inhibir la replicación de los virus. El compuesto de la invención puede ser útil para tratar pacientes humanos infectados con un retrovirus humano, como la hepatitis C.

La presente invención se refiere, en general, a la acumulación o retención de compuestos terapéuticos dentro de las células. Más particularmente, la invención se refiere a conseguir concentraciones elevadas de moléculas del metabolito activo en células infectadas por virus (p. ej., células infectadas con VHC o VIH). Dicha focalización eficaz puede ser aplicable a diversas formulaciones y procedimientos terapéuticos.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en terapia médica (preferentemente para usar en el tratamiento de una infección viral en un animal) para usar también en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral en un animal (p. ej., un mamífero).

- 10 En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para inhibir una infección viral en una muestra in vitro, que comprende tratar una muestra con sospecha de contener un virus con un compuesto o composición de la invención.

Descripción detallada de las reivindicaciones como ejemplo

DEFINICIONES

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

Cuando en la presente memoria descriptiva se usan marcas, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

- 20 “Biodisponibilidad” es el grado hasta el cual queda disponible el agente farmacéuticamente activo para el tejido diana después de la introducción del agente en el cuerpo. La potenciación de la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente activo puede proporcionar un tratamiento más eficiente y eficaz para los pacientes porque, para una dosis dada, más del agente farmacéuticamente activo estará disponible en los sitios de tejido a los que está dirigido.

- 25 Los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” incluyen grupos o restos funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido mediante un enlace sencillo a un carbono, 2) unido mediante un doble enlace a un heteroátomo, 3) unido mediante un enlace sencillo a un heteroátomo y 4) unido mediante un enlace sencillo a otro heteroátomo, en el que cada heteroátomo pueden ser iguales o diferentes. Los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” también incluyen grupos o restos funcionales que comprenden un fósforo en el mismo estado de oxidación como el fósforo descrito con anterioridad, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto del profármaco que pueden separarse a partir de un compuesto de modo que el compuesto conserve un fósforo que tiene las características descritas con anterioridad. Por ejemplo, los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” incluyen ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonamido y grupos funcionales de fosfonotioato. En una forma de realización específica de la invención, los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” incluyen grupos o restos funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido mediante un enlace sencillo a un carbono, 2) unido mediante un doble enlace a un oxígeno, 3) unido mediante un enlace sencillo a un oxígeno y 4) unido mediante un enlace sencillo a un oxígeno, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto profármaco que se puedan separar de un compuesto de modo que el compuesto conserva un fósforo que tiene dichas características. En otra forma de realización específica de la invención, los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” incluyen grupos o restos funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido mediante un enlace sencillo a un carbono, 2) unido mediante un doble enlace a un oxígeno, 3) unido mediante un enlace sencillo a un oxígeno o nitrógeno y 4) unido mediante un enlace sencillo a otro oxígeno o nitrógeno, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto profármaco que se puedan separar de un compuesto de modo que el compuesto conserva un fósforo que tiene dichas características.

- 45 El término “profármaco” como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier compuesto que

cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir el ingrediente activo, como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Por tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o la forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

- 5 “Resto de profármaco” se refiere a un grupo funcional que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro procedimiento (Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, entre otros, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, la absorción y la lipofili-
10 cidad para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

- Ejemplos de restos de profármacos incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ en los que R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$
15 sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó por primera vez como estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y, después, Farquhar y col. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324 lo aplicaron a fosfatos y a fosfonatos; asimismo, las patentes de EE.UU. números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, el éster de aciloxialquilo se usó para liberar ácido fosfónico a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato) puede también potenciar la biodisponibilidad oral como resto de profármaco
20 en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo de ejemplo es pivaloiloximetoxi, (POM), $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un ejemplo de resto de profármaco aciloximetilcarbonato es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

- El grupo fosfonato puede ser un resto profármaco fosfonato. El resto profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, entre otros, un grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o POM. Como alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a escisión enzimática potenciada, tal como un grupo éster lactato o éster fosfonoamidato.
25

- Se ha notificado que los ésteres de arilo de grupos de fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, potencian la biodisponibilidad oral (De Lombaert y col. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico en posición orto con respecto al fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se ha notificado que los ésteres de bencilo generan el ácido fosfónico parental. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico mediante la acción de enzimas, por ejemplo esterases, oxidasas etc., que, a su vez, sufre escisión por el enlace C-O bencílico para generar el
30 ácido fosfórico y el producto intermedio quinona metida. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen en Mitchell y col. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 11 2345; Glazier WO 91/19721. Se ha descrito que otros profármacos bencílicos adicionales contienen un grupo que contiene éster carboxílico fijado al metileno bencílico (Glazier WO 91/19721). Se ha notificado que los profármacos que contienen tio son útiles para la liberación intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilitio en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el producto intermedio tio libre que después se rompe en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech y col. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria y col. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también se han descrito como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion y col., patente de EE.UU. nº 6312662).
40

- “Grupo protector” se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales para ayudar a la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo formación y rotura de enlaces químicos de un modo ordenado y planificado. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofili-
50 cidad (hidropoficidad) y otras propiedades que se pueden medir con herramientas analíticas habituales. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser, ellos mismos, biológicamente activos o inactivos.

- Los compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas y en algunos casos optimizados, *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden
55

denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, de modo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Dado que los profármacos activos pueden absorberse con más eficacia que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan *in vitro*, en el caso de los productos intermedios químicos, o *in vivo* en el caso de los profármacos. Con los productos intermedios químicos no es particularmente importante que los productos resultantes tras la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque, en general, es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos de la invención también incluye una referencia a su sal fisiológicamente aceptable. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base adecuada. Tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio), amoniaco y NX_4^+ (en el que X es alquilo C_1 - C_4). Sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en el que X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1 - C_4).

Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. No obstante, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar utilidad en, por ejemplo, la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no una forma derivada de un ácido o base fisiológicamente aceptables, entran dentro del ámbito de la presente invención.

“Alquilo” es hidrocarburo de C_1 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n -Pr, n -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n -Bu, n -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s -Bu, s -butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n -pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

“Alqueno” es hidrocarburo de C_2 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono sp^2 . Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

“Alquino” es hidrocarburo de C_2 - C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono sp . Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, acetilénico ($-CCH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

“Alquilenilo” se refiere un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada de 1-18 átomos de carbono, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, metileno ($-CH_2-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares.

“Alquilenileno” se refiere un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada de 2-18 átomos de carbono y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Los radicales de alquilenileno típicos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

“Alquilenileno” se refiere un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada de 2-18 átomos de

carbono y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alquino parental. Los radicales de alquinileno típicos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$) y pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$).

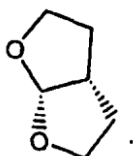
5 “Arilo” significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Entre los grupos arilo típicos se incluyen pero sin limitarse a los mismos radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

10 “Arlalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido por un radical arilo. Entre los grupos arilalquilo típicos se incluyen pero sin limitarse a los mismos bencilo, 2-feniletan-2-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-2-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquilo, incluidos los grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

15 “Alquilo sustituido”, “arilo sustituido” y “arilalquilo sustituido” significa alquilo, arilo y arilalquilo respectivamente en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos de forma independiente con un sustituyente distinto a hidrógeno. Entre los sustituyentes típicos se incluyen pero sin limitarse a los mismos -X, -R, -O-, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O-, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, en los que cada X es, de forma independiente, un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es, de forma independiente, -H, alquilo, arilo, heterociclo, grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar.

25 “Heterociclo” como se usa en la presente memoria descriptiva incluye, a modo de ejemplo pero sin limitarse a los mismos, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (WA Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1,3,4,6,7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una forma de realización específica de la invención, “heterociclo” incluye un “carbociclo” como se ha definido en la presente memoria descriptiva, en la que uno o más átomos de carbono (p. ej., 1,2,3 o 4) se han sustituido con un heteroátomo (p. ej., O, N, o S).

Ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo de azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrozilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiacínilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacínilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1 H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:

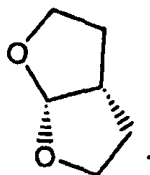


45 A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-

piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de un grupo aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolita, 1H-indazol, la posición 2 de un grupo isoindol o isoindolina, en la posición 4 de un grupo morfina y la posición 9 de un grupo carbazol o β -carbolina, todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

“Carbociclo” se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en forma de un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un biciclo y de hasta a aproximadamente 20 átomos de carbono en forma de un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, todavía más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de carbono, por ejemplo dispuestos en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de un grupo aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolita, 1H-indazol, la posición 2 de un grupo isoindol o isoindolina, en la posición 4 de un grupo morfina y la posición 9 de un grupo carbazol o β -carbolina, todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

“Carbociclo” se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en forma de un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un biciclo y de hasta a aproximadamente 20 átomos de carbono en forma de un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, todavía más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de carbono, por ejemplo dispuestos en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.

“Ligador” o “enlace” se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena o grupo de átomos que fijan covalentemente un grupo fosfonato a un fármaco. Los ligadores incluyen porciones de sustituyentes A^1 y A^3 , que incluyen restos tales como: Unidades repetitivas de alquilo (p. ej., polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (p. ej., polietilenamino, Jeffamine™); y éster diácido y amidas, incluidos succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de superposición de la pareja imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su pareja imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diaestereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son especulares unas de otras. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diaestereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

- 5 “Enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles uno de otro.

El término “tratamiento” o “tratar” en la medida en que se refiere a una enfermedad o afección incluye prevenir que se produzca la enfermedad o afección, Inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

- 10 Las definiciones estereoquímicas y consensos usados en la presente memoria descriptiva generalmente siguen las indicaciones de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo se
- 15 usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando el (-) o l que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico pueden también denominarse
- 20 enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

- 25 En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de la infección viral en un animal infectado, que comprende administrar a dicho animal una composición o formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 30 En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de la infección viral en un animal infectado, que comprende administrar a dicho animal una composición o formulación farmacéutica que comprende dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 35 En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de la infección viral en un animal infectado, que comprende administrar a dicho animal una composición o formulación farmacéutica en combinación que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un segundo compuesto que tiene propiedades antivirales.

- 40 En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento de inhibir una enzima viral, que comprende la etapa de poner en contacto una muestra con sospecha de contener células o tejidos infectados por virus con dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 45 En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de la infección viral en un animal, que comprende administrar a dicho animal una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 50 En una forma de realización, la invención también proporciona el uso de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de infecciones virales.

En una forma de realización, la invención también proporciona dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es capaz de acumularse en PMBC humanos.

- La biodisponibilidad del compuesto o un metabolito intracelular del compuesto en PBMC humanos mejora en comparación con el correspondiente análogo que carece del grupo fosfonato. Por ejemplo, en una forma de realización, la semivida se mejora en al menos aproximadamente un 50%; en otra forma de realización, la semivida mejora en al menos aproximadamente el 100%; y en otra forma de realización, la semivida mejora en más del 100%.
- En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado de un agente inhibidor del VIH, un agente antiinfeccioso y un inmunomodulador.
- En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa del VIH.
- En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la transcriptasa inversa.
- En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico.
- En una forma de realización, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la integrasa del VIH.
- En una forma de realización, la invención también proporciona un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende combinar dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento para inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento de tratar la infección por VHC que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento de tratar un trastorno que afecte a los glóbulos blancos, que comprende: administrar dicho compuesto, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que necesite apuntar a los glóbulos blancos.
- En una forma de realización, la invención también proporciona el compuesto de la invención para usar en un procedimiento de acumulación de un compuesto inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN dentro de un glóbulo blanco, que comprende administrar a una muestra una composición que comprende dicho compuesto o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización específica, dicha muestra es un paciente.
- Focalización intracelular
- El grupo fosfonato de los compuestos de la invención puede escindirse *in vivo* en etapas después de que hayan alcanzado el sitio de acción deseado, es decir el interior de una célula- Un mecanismo de acción dentro de una célula puede implicar una primera escisión, por ejemplo mediante esterasa, para proporcionar un intermedio “encerrado” cargado negativamente. La escisión de un éster terminal agrupado en un compuesto de la invención proporciona un intermedio inestable que libera un intermedio “encerrado” cargado negativamente.

Después de pasar al interior de una célula, la escisión enzimática intracelular o modificación del fosfonato o

compuesto profármaco puede tener como resultado una acumulación intracelular del compuesto escindido o modificado mediante un mecanismo de "atrapamiento". El compuesto escindido o modificado puede después quedar "encerrado" en la célula mediante un cambio significativo en la carga, la polaridad u otro cambio de propiedad física que disminuya la velocidad a la que el compuesto escindido o modificado puede existir en la célula, respecto a la velocidad a la que entró en forma del profármaco de fosfonato. También pueden ser operativos otros mecanismos mediante los cuales se consigue un efecto terapéutico. Enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, entre otros, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfatasas.

En casos seleccionados en los que el fármaco es del tipo nucleosídico, tal como es el caso de la zidovudina y otros numerosos agentes antiretrovirales, se sabe que el fármaco se activa *in vivo* mediante fosforilación. Dicha activación se puede producir en el presente sistema mediante conversión enzimática del intermedio "encerrado" con fosfoquinasa en el fosfonato difosfato activo y/o mediante fosforilación del propio fármaco después de su liberación del intermedio "encerrado" tal como se ha descrito con anterioridad. En cualquier caso, el fármaco original de tipo nucleosídico se reunirá, mediante los derivados de la presente invención, con la especie fosforilada activa,

A partir de lo anterior, será evidente que se pueden derivar muchos fármacos diferentes de acuerdo con la presente invención. En la presente memoria descriptiva se mencionan de forma específica numerosos de estos fármacos. No obstante, debe entenderse que la discusión de las familias de fármacos y sus miembros específicos para derivar de acuerdo con la presente invención no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa.

Acumulación celular

En una forma de realización, los compuestos capaces de acumularse en las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas. PBMC hace referencia a células sanguíneas que tienen linfocitos redondos y monocitos. Fisiológicamente, las PBMC son componentes cruciales del mecanismo contra la infección. Las PBMC se pueden aislar en sangre entera heparinizada de donantes sanos normales o capas leucocitarias, mediante centrifugación en gradiente de densidad y recoger de la interfaz, lavar (p. ej., con solución salina tamponada con fosfato) y almacenar en medio de congelación. Las PBMC pueden cultivarse en placas de múltiples pocillos. A varios tiempos de cultivo, se puede retirar el sobrenadante para su evaluación o las células se pueden recoger y analizar (Smith R. y col. (2003) Blood 102(7):2532-2540). Normalmente, los compuestos de la invención demuestran una mejora de la semivida intracelular de los compuestos o los metabolitos intracelulares de los compuestos en PBMC humanas cuando se comparan con los análogos de los compuestos que no tienen el fosfonato o el profármaco de fosfonato. Normalmente, la semivida mejora en al menos aproximadamente un 50%, más habitualmente al menos en el intervalo de 50-100%, todavía más habitualmente al menos aproximadamente un 100%, más habitualmente mayor de aproximadamente 100%.

En una forma de realización de la invención demuestran, la semivida intracelular de los compuestos o los metabolitos intracelulares de los compuestos en PBMC humanas mejora cuando se compara con un análogo del compuesto que no tienen el fosfonato o el profármaco de fosfonato. En dichas reivindicaciones, el metabolito puede generarse por vía intracelular, por ejemplo generarse dentro de las PBMC humanas. El metabolito puede ser un producto de la escisión de un profármaco de fosfonato dentro de las PBMC humanas. El profármaco de fosfonato puede escindirse para formar un metabolito que tiene al menos una carga negativa a pH fisiológico. El profármaco de fosfonato puede escindirse enzimáticamente dentro de las PBMC humanas para formar un fosfonato que tenga al menos un átomo de hidrógeno activo de la forma P-OH.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención tienen centros quirales, por ejemplo átomos quirales de carbono o fósforo. Por tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan en forma de los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, entran todas ellas dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido por conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero adecuado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también se pueden existir en forma de isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque sólo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros eno-amina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente sales de los compuestos de la presente memoria descriptiva, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} and Mg^{+2} . Estas sales pueden incluir las derivadas mediante combinación de cationes adecuados tales como iones de metales alcalinos y alcalino-térreos o iones de amonio o de amino cuaternarios con un resto de anión ácido, normalmente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal hidrosoluble.

Normalmente, las sales de metales se preparan mediante la reacción del hidróxido metálico con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de este modo son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Una sal de metal menos soluble se puede precipitar en la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado. Además, las sales se pueden formar a partir de la adición de ácido a ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Por último, se debe entender que las composiciones de la presente memoria descriptiva comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

También incluidas dentro del alcance de la presente invención se encuentran las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos descritos con anterioridad son adecuados, especialmente los aminoácidos naturales encontrados como componentes proteicos, aunque el aminoácido normalmente es uno portador de una cadena lateral con un grupo básico o ácido, *por ejemplo* lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Procedimientos de inhibición de las infecciones virales

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

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de las infecciones virales o como intermedios para dichos inhibidores o tienen otras utilidades como se describe más adelante. Los inhibidores se unirán en localizaciones sobre la superficie o en una cavidad de una célula que tiene una geometría única. Las composiciones que se unen a una célula se pueden unir con varios grados de reversibilidad. Los compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para usar en este procedimiento de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de virus. De acuerdo con esto, la invención se refiere a procedimientos de detección de virus en una muestra o sujeto que se sospecha que contiene un virus, que comprende las etapas de: tratar dicha muestra o sujeto con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidos en el campo diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente memoria descriptiva están marcados de forma convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivos; cultivos tisulares o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua o aire; muestras de biproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, con frecuencia un organismo patogénico tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluya agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de la adición comprende cualquier

procedimiento de administración como se ha descrito con anterioridad.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención tras la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier procedimiento que incluya procedimientos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los procedimientos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de dicha actividad. Normalmente se aplica uno de los procedimientos de selección descritos con anterioridad, no obstante también es aplicable cualquier procedimiento tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con transportadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a una administración distintas a la oral, serán, en general, isotónicas. Todas las formulaciones contendrán, opcionalmente, excipientes tales como los indicados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido con anterioridad, junto con uno o más transportadores aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El(los) transportador(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquier de los procedimientos bien conocidas en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el transportador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el ingrediente activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, en los que cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse en forma de un bolo, elixir o pasta.

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclarse opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se puede fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o rasurarse y opcionalmente se formulan de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para la administración en el ojo y otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, en forma de una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluidos los ingredientes activos en un intervalo entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6 p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente de 0,2 a 15% p/p y, más preferentemente, de 0,5 a 10% p/p. Cuando se formula en forma de una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con cualquier base de pomada de parafina o miscible en agua. Como alternativa, el(los) ingrediente(s) activo(s) se puede(n) formular en una crema con una base para crema de aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Deseablemente, las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente

activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forma la denominada base ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser un producto no graso, que no mancha y que se puede lavar, con una consistencia adecuada para evitar las fugas en tubos y otros envases. Se pueden usar ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéter de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada, conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación en función de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración previsto. Cuando se usa para uso oral se pueden preparar, por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluidos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar una preparación agradable al gusto. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, pro ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosa. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfatida natural (*p. ej.*, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (*p. ej.*, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (*p. ej.*, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (*p. ej.*, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa puede también contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que se han divulgado en lo que antecede. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfatidas naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. La emulsión puede también contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado con anterioridad. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden usarse asimismo en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación variará en función del huésped tratado y el modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad adecuada y conveniente del material transportador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso en peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se puede producir la infusión de un volumen adecuada a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, de forma ventajosa de 0,5 a 10%, particularmente de aproximadamente 1,5% p/p-

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en forma aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 500 micrómetros (incluidos los tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1,30 micrómetros 35 micrómetros etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del paso nasal o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente

activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales y pueden liberarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tal como se describe a continuación.

- 5 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo, transportadores como los conocidos en la técnica que son adecuados.

- 10 Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

- 15 Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (lío filizada) que requiere sólo la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis de unidad diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo.

- 20 Debería entenderse que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que se han considerado para el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención además proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un transportador veterinario de las mismas.

- 25 Transportadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, de otro modo, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante otra ruta deseada.

- 30 Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para permitir la dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. De acuerdo con esto, la invención también ha proporcionado composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

- 35 La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores) o contra una infección viral activa, el procedimiento de liberación y la formulación farmacéutica, y el clínico la determinará usando estudios convencionales de escalada de la dosis. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Más normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. Más normalmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 mg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg a 500 mg, y pueden toma la forma de una o múltiples dosis.

Vías de administración

- 45 Uno o más compuestos de la invención (en la presente memoria descriptiva denominados ingredientes activos) se administran por cualquier vía adecuada a la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, rectal, nasal tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles oralmente y se pueden administrar por vía oral.

- 50 Terapia de combinación

Los ingredientes activos de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Dichas combinaciones se seleccionan sobre la base de la afección que se va a tratar las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección

viral, las composiciones de la invención se pueden combinar con otros agentes que son eficaces para tratar una infección viral (tal como otros agentes antivirales).

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más ingredientes activos en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. El tratamiento de combinación puede administrarse en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y “efecto sinérgico”, es decir el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que es el resultado del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede conseguir cuando los ingredientes activos se: (1) co-formulan y administran o liberan de forma simultánea en una formulación combinada; (2) liberan mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se libera en terapia de alternancia se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan de forma secuencial, por ejemplo en comprimidos, pastillas o cápsulas separados, o mediante inyecciones diferentes en jeringuillas distintas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosis eficaz de cada ingrediente activo se administra de forma secuencia, es decir en serie, mientras que en la terapia de combinación se administran dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos juntos.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También entran dentro del ámbito de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Dichos productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, sobre todo debido a procedimientos enzimáticos. De acuerdo con esto, la invención incluye compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo. Normalmente, dichos productos se identifican preparando un compuesto radiomarcado (p. ej., C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej., superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como ratas, ratones, cobayas, monos, o seres humanos, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión en muestras de orina, sangre o biológicas de otro tipo. Estos productos se aíslan fácilmente desde que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos supervivientes en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan del modo convencional, por ejemplo mediante análisis EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza del mismo modo que los estudios sobre el metabolismo convencional del fármaco bien conocidos para los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención si no poseen actividad antiviral por sí mismos.

Se conocen recetas y procedimientos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen en la presente memoria descriptiva como estables en el tracto gastrointestinal en el que menos de aproximadamente 50% molar de los grupos protegidos están desprotegidos en el jugo gástrico o intestinal sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37°C. Simplemente porque los compuestos son estables en el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Los profármacos de fosfonato de la invención normalmente serán estables en el sistema digestivo, pero se hidrolizan sustancialmente en el fármaco parental en la luz del digestivo, el hígado u otros órgano metabólico, o dentro de las células en general.

Actividad antiviral

La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de selección estándar que se conocen. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir en un ensayo de cultivo celular usando el protocolo general siguiente-

Ensayo de cultivo celular antiviral

El ensayo se basa en la cuantificación del efecto antiviral mediante una detección colorimétrica de la viabilidad de las células infectadas por virus en presencia o ausencia de los inhibidores sometidos a ensayo. La muerte celular inducida por compuesto se determina usando un sustrato metabólico 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) que se convierte sólo mediante células intactas en un producto con características de absorción específicas como describen Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH y Boyd MR (1989) J Natl Cancer Inst 81,577.

Protocolo del ensayo para la determinación de la CE50:

1. Mantener las células MT2 en medio RPMI-1640 suplementado con 5% de suero bovino fetal y antibióticos.
2. Infectar las células con el agente viral durante 3 horas a 37°C usando el inóculo del virus correspondiente a una multiplicidad de la infección igual a 0,01.
- 5 3. Distribuir las células infectadas en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo) y añadir varias concentraciones del inhibidor sometido a ensayo por triplicado (100 µl/pocillo en medio de cultivo). Incluir células control infectadas sin tratar e infectadas de forma simulada sin tratar.
4. Incubar las células durante 5 días a 37°C.
5. Preparar una solución del compuesto (6 ml por placa de ensayo) a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua durante 5 minutos a 55°C. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.
- 10 6. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo.
7. Añadir 100 µl de medio de la solución con sustrato XTT por pocillo e incubar a 37°C durante de 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.
8. Añadir 20 µl de 2% de Triton X-100 por pocillo para inactivar el virus.
- 15 9. Leer la absorbancia a 450 nm restando la absorbancia de fondo a 650 nm.
10. Representar el porcentaje de absorbancia respecto al control no tratado y estimar el valor de CE50 en forma de concentración del fármaco, que tiene como resultado una protección del 50% de las células infectadas.

La citotoxicidad de un compuesto de la invención se puede determinar usando el protocolo general siguiente.

20 **Ensayo de citotoxicidad en cultivo celular (Determinación de la CC50):**

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos sometidos a ensayo usando un sustrato metabólico.

Protocolo del ensayo para la determinación de la CC50:

1. Mantener las células MT2 en medio RPMI-1640 suplementado con 5% de suero bovino fetal y antibióticos.
- 25 2. Distribuir las células infectadas en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl/pocillo) y añadir varias concentraciones del inhibidor sometido a ensayo por triplicado (100 µl/pocillo). Incluir un control sin tratar.
3. Incubar las células durante 5 días a 37°C.
4. Preparar una solución de XTT (6 ml por placa de ensayo) en oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua durante 5 minutos a 55°C. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.
- 30 5. Retirar 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo y añadir 100 µl de la solución de sustrato XTT por pocillo. Incubar a 37°C durante de 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.
6. Añadir 20 µl de 2% de Triton X-100 por pocillo para detener la conversión metabólica de XTT.
- 35 7. Leer la absorbancia a 450 nm restando la absorbancia de fondo a 650 nm.
8. Representar el porcentaje de absorbancia respecto al control no tratado y estimar el valor de CC50 en forma de concentración del fármaco, que tiene como resultado una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar la absorbancia que es directamente proporcionar al crecimiento celular.

Procedimientos ejemplares de la fabricación de los compuestos de la invención

- 40 La invención también se refiere a procedimientos de producir los compuestos de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la técnica. No obstante, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977;
- 45 Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; and Vol. 6, Michael B. Smith; así como March,

J., *Advanced Organic Chemistry*, Third Edición, (John Wiley & Sons, New York, 1985), *Comprehensive Organic Synthesis, Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry* En 9 volúmenes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 impresión).

5 A continuación se proporciona una serie de procedimientos de ejemplo para la preparación de los compuestos de la invención. Estos procedimientos están destinados a ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no están destinados a limitar el alcance de los procedimientos aplicables.

10 En general, las condiciones de la reacción, tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de manipulado y similares, serán las habituales en la técnica para la reacción concreta que se va a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en el mismo, contiene descripciones detalladas de dichas condiciones. Normalmente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C, los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El manipulado normalmente consta de inactivación de cualquier reactivo sin reaccionar, seguido por la división entre un sistema de capas agua/orgánico (extracción) y separación de la capa que contiene el producto.

15 Las reacciones de oxidación y reducción normalmente se realizan a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (Aproximadamente 20°C), aunque para las reducciones de hidruro de metal con frecuencia la temperatura se reduce a 0°C a -100°C, normalmente los disolventes son apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para alcanzar las conversiones deseadas.

20 Normalmente, las reacciones de condensación se realizan a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones no equilibrantes, controladas cinéticamente también son frecuentes las temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los disolventes pueden ser próticos (frecuentes en las reacciones de equilibrado) o apróticos (habituales en las reacciones controladas cinéticamente).

25 Las técnicas sintéticas estándar, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidra (p. ej., ambiente de gas inerte) son habituales en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicables.

Esquemas y ejemplos

Aspectos generales de estos procedimientos de ejemplo se describen más adelante y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los procedimientos siguientes se separa, aísla y/o purifica, opcionalmente, antes de usar en los procedimientos posteriores.

30 En general, las condiciones de la reacción, tales como temperatura, tiempo de reacción, disolventes, procedimientos de manipulado y similares, serán las habituales en la técnica para la reacción concreta que se va a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en el mismo, contiene descripciones detalladas de dichas condiciones. Normalmente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C, los disolventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El manipulado
35 normalmente consta de inactivación de cualquier reactivo sin reaccionar, seguido por la división entre un sistema de capas agua/orgánico (extracción) y separación de la capa que contiene el producto.

40 Las reacciones de oxidación y reducción normalmente se realizan a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (Aproximadamente 20°C), aunque para las reducciones de hidruro de metal con frecuencia la temperatura se reduce a 0°C a -100°C, normalmente los disolventes son apróticos para las reducciones y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para alcanzar las conversiones deseadas.

45 Normalmente, las reacciones de condensación se realizan a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones no equilibrantes, controladas cinéticamente también son frecuentes las temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los disolventes pueden ser próticos (frecuentes en las reacciones de equilibrado) o apróticos (habituales en las reacciones controladas cinéticamente).

Las técnicas sintéticas estándar, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidra (p. ej., ambiente de gas inerte) son habituales en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicables.

50 Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento" y similares, cuando se usan en relación con una operación sintética química, significa poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, permitir reaccionar, poner en contacto, y otros términos habituales en la técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de modo tal que se convierte en una o más entidades químicas distintas. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en

contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos" y otras expresiones habituales en la técnica de síntesis orgánica para indicar de forma razonable que el compuesto uno se "trató", "hizo reaccionar", "dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica el modo razonable y habitual en el que las sustancias químicas orgánicas se dejan reaccionar. Se pretenden concentraciones normales (0,01M a 10M, normalmente de 0,1M a 1M), las temperaturas (-100°C a 250°C, normalmente de -78°C a 150°C, más normalmente de -78°C a 100°C, todavía más normalmente de 0°C a 100°C), los vasos de reacción (normalmente de vidrio, plástico, metal), disolventes, presiones, atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles a oxígeno y a agua o nitrógeno o argón para las sensibles a oxígeno o agua) a menos que se indique lo contrario. Los conocimientos de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica se usan en la selección de las afecciones y el aparato para "tratar" en un procedimiento dado. En particular, un experto en la técnica de la síntesis orgánica selecciona afecciones y aparato razonablemente previstas para realizar con éxito las reacciones químicas de los procedimientos descritos basados en los conocimientos en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas de ejemplo y en los ejemplos (en lo sucesivo "esquemas de ejemplo" conducen a varios análogos de los materiales de ejemplo específicos. Las citas mencionadas con anterioridad que describen procedimientos adecuados de síntesis orgánica son aplicables a dichas modificaciones.

En cada uno de los esquemas de ejemplo puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) en el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas habituales en la materia. Normalmente, dichas preparaciones implican extracción en múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos, incluidos, por ejemplo: procedimientos cromatográficos de fase inversa y de fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; y de líquidos de alta presión y aparatos; cromatografía analítica a escala pequeña; simulada de lecho móvil (SMB) y preparativa de capa fina o de capa espesa, así como técnicas de cromatografía a pequeña escala de capa fina y ultrarrápida.

Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unir o dar un producto deseado, separable de otro modo, material de partida sin reaccionar, reacción por producto o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medio de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de procedimientos de separación adecuados dependen de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medio ácido y básico en extracción de múltiples fases y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas que con mayor probabilidad alcanzan la separación deseada.

Un estereoisómero sencillo, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diaestereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos {Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302}. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier procedimiento adecuado, incluidos: (1) formación de sales iónicas diaestereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Con el procedimiento (1), las sales diaestereoméricas se pueden formar mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas pueden inducirse para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílico o sulfónico quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diaestereoméricas.

Como alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver reacciona con un enantiómero

de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diaestereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de metilo, seguido por la separación de los diaestereómeros e hidrólisis para dar en xanteno libre enantioméricamente enriquecido. Un procedimiento de determinar la pureza óptica implica fabricar ésteres quirales, tales como éster de metilo, por ejemplo (-) cloroformiato de metilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de RMN por la presencia de los dos diaestereómeros atropisómeros. Diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y de fase inversa, seguido por procedimientos para separar isoquinolinas de naftilo atropisoméricos (Hoye, T., WO 96/15111)- Mediante el procedimiento (3) se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Se pueden distinguir enantiómeros enriquecidos o purificados mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tal como rotación óptica y dicroísmo circular.

Sección General de ejemplos

En la presente memoria se proporciona una serie de procedimientos ejemplares para la preparación de compuestos de la invención en, por ejemplo, los Ejemplos de la presente memoria descriptiva a continuación. Estos procedimientos son para ilustrar la naturaleza de dichas preparaciones y no se pretende que limiten el alcance de los procedimientos aplicables. Ciertos compuestos de la invención se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, la interconversión de varios compuestos de fosfonato de la invención se ilustra a continuación.

Interconversiones de los fosfonatos R-ENLACE-P(O)(OR¹)₂ R-ENLACE-P(O)(OR¹)(OH) Y R-LTNY-P(O)(OH)₂

El esquema **32** siguiente describe la preparación de ésteres de fosfonato de la estructura general R-Enlace-P(O)(OR¹)₂, en la que los grupos R¹ puede ser iguales o diferentes. Los grupos R¹ fijados a un éster de fosfonato, o a precursores del mismo, se pueden cambiar usando transformaciones químicas establecidas. Las reacciones de interconversión de fosfonatos se ilustra en el Esquema **S32**. El grupo R del Esquema **32** representa la subestructura, es decir, el “armazón” del fármaco, al que el sustituyente enlace -P(O)(OR¹)₂ se fija, bien en los compuestos de la invención o en los precursores. En el punto en la vía sintética de realizar una interconversión de fosfonato, ciertos grupos funcionales en R pueden estar protegidos. Los procedimientos empleados para una transformación con fosfonato dada depende de la naturaleza del sustituyente R¹ y del sustrato al que se une el grupo fosfonato. La preparación e hidrólisis de los ésteres de fosfonato se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9ff.

En general, la síntesis de ésteres de fosfonato se alcanza mediante acoplamiento de una amina o alcohol nucleófilo con el correspondiente precursor electrófilo de fosfonato activado. Por ejemplo, la adición de clorofosfonato al 5'-hidroxi del nucleósido es un procedimiento bien conocido para la preparación de monoésteres de fosfato nucleosídicos. El precursor activado se puede preparar mediante procedimientos bien conocidos. Los clorofosfonatos útiles para la síntesis de los profármacos se preparan a partir de 1,3-propanodiol sustituido (Wissner, y col. (1992) J. Med Chem. 35:1650). Los clorofosfonatos se preparan mediante oxidación de los clorofosfonatos correspondientes (Anderson, y col., (1984) J. Org. Chem. 49:1304), que se obtienen mediante la reacción del diol sustituido con tricloruro de fósforo. Como alternativa, el agente de clorofosfonato se fabrica tratando los 1,3-dioles sustituidos con oxiclورو de fósforo (Patois y col., (1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1577). Las especies de clorofosfonato también se pueden generar in situ a partir de los fosfitos cíclicos correspondientes (Silverburg, y col., (1996) Tetrahedron Lett., 37:771-774), que a su vez se pueden fabricar a partir de clorofosfonato o intermedio de fosforoamidato. El intermedio de fosforofluoridato preparado a partir de pirofosfato o de ácido fosfórico también puede actuar como precursor en la preparación de profármacos cíclicos (Watanabe y col., (1988) Tetrahedron Lett., 29:5763-66).

Los profármacos de fosfonato de la presente invención también se pueden preparar a partir del ácido libre mediante reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem. 57:6331) y otros reactivos de acoplamiento ácido, incluidos, entre otros, carbodiimidas (Alexander, y col., (1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casara y col., (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett. 2:145; Ohashi y col., (1988) Tetrahedron Lett., 29:1189), y sales de benzotriazoliloxitris-(dimetilamino)fosfonio (Campagne y col. (1993) Tetrahedron Lett. 34:6743).

Los haluros de arilo sufren una reacción catalizada por Ni²⁺ CON derivados de fosfato para dar fosfonato de arilo que contiene compuestos Balthazar, y col., (1980) J. Org. Chem. 45:5425). Los fosfonatos también se pueden preparar a partir del clorofosfonato en presencia de un catalizador de paladio usando triflatos aromáticos (Petrakis y col. (1987) J. Am. Chem. Soc. 109: 2831; Lu y col. (1987) Synthesis 726). En otro procedimiento, los

ésteres de fosfonato de arilo se preparan a partir de fosfatos de arilo en condiciones de reorganización aniónica (Melvin (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:3375; Casteel y col. (1991) *Synthesis*, 691). Las sales de N-alcoxi arilo con derivados de metales alcalinos de fosfonato de alquilo cíclico proporcionan síntesis general para ligadores de heteroarilo.2.fosfonato (Redmore (1970) *J. Org. Chem.* 35:4114). Estos procedimientos mencionados con anterioridad también se pueden prolongar a compuestos en los que el grupo W5 es un heterociclo. Los profármacos 1,3-propanilo cíclico de fosfonatos también se sintetizan a partir de diácidos fosfónicos y propano-1,3-dioles sustituidos usando un reactivo de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de una base (p. ej., piridina). Otros agentes de acoplamiento basados en carbodiimida como 1,3-diisopropilcarbodiimida o reactivo hidrosoluble, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI) también se pueden usar para la síntesis de profármacos de fosfonato cíclico.

La conversión de un diéster de fosfonato **S32.1** en el correspondiente monoéster de fosfonato **S32.2** (Esquema 32, Reacción 1) se consigue mediante una serie de procedimientos. Por ejemplo, el éster **S32.1** en el que R' es un grupo aralquilo tal como bencilo, se convierte en el compuesto monoéster **S32.2** mediante la reacción con una base orgánica terciaria tal como diazabicyclooctano (DABCO) o quinclidina, como se ha descrito en *J. Org. Chem.* (1995) 60:2946. La reacción se realiza en un disolvente de hidrocarburo inerte tal como tolueno o xileno, a aproximadamente 110°C. La conversión del diéster **S32.1** en el que R¹ es un grupo arilo tal como fenilo o un grupo alquenilo tal como alilo, en el monoéster **S32.2** se efectúa mediante tratamiento del éster **S32.1** con una base tal como hidróxido sódico acuoso en acetonitrilo o hidróxido de litio en tetrafurano acuoso. Los diésteres de fosfonato **S32.1** en los que uno de los grupos R¹ es aralquilo, tal como bencilo, y el otro es alquilo, se convierten en los monoésteres **S32.2** en los que R¹ es alquilo mediante hidrogenación usando, por ejemplo, un catalizador de paladio sobre carbono. Los diésteres de fosfonato en los que ambos grupos R¹ son alquenilo, tal como alilo, se convierten en los monoésteres **S32.2** en los que R¹ es alquenilo, mediante tratamiento con clorotris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en presencia de diazabicyclooctano, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* (1973) 38:3224 para la escisión de los carboxilatos de alilo.

La conversión de un diéster de fosfonato **S32.1** o un monoéster de fosfonato **S32.2** en el correspondiente ácido fosfónico **S32.3** (Esquema 32, Reacciones 2 y 3) se puede efectuar mediante la reacción del diéster o el monoéster con bromuro de trimetilsililo, como se describe en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 739. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente sililante tal como bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato **S32.2** en los que R¹ es aralquilo, tal como bencilo, se convierte en el correspondiente ácido fosfónico **S32.3** mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio o mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente etéreo tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato **S32.2** en el que R¹ es alquenilo tal como, por ejemplo, alilo, se convierte en el ácido fosfónico **S32.3** mediante reacción con un catalizador de Wilkinson, en un disolvente orgánico acuoso, por ejemplo en 15% de acetonitrilo acuoso o en etanol acuoso, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito en *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618. La hidrogenolisis catalizada con paladio de los ésteres de fosfonato **S32.1** en los que R¹ es bencilo se describe en *Org. Chem.* (1959) 24:434. La hidrogenolisis catalizada con paladio de los ésteres de fosfonato **S32.1** en los que R¹ es fenilo se describe en *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336.

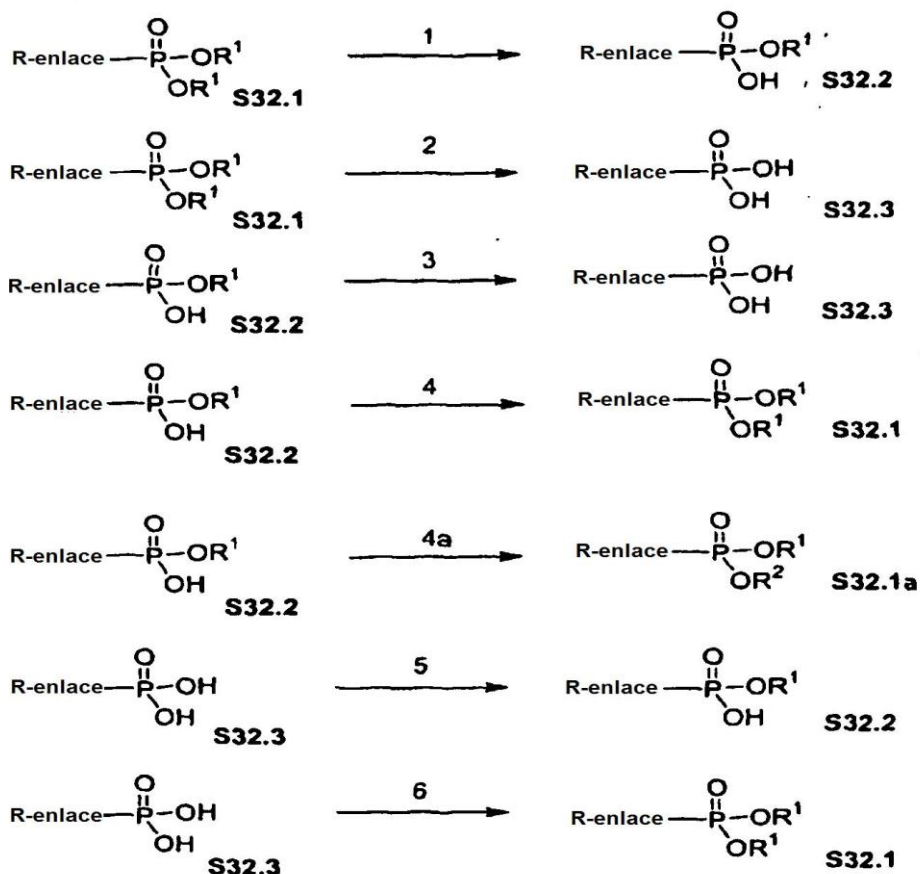
La conversión de un monoéster de fosfonato **S32.2** en un diéster de fosfonato **S32.1**. (Esquema 32, Reacción 4) en el que el grupo R¹ recién introducido es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o aralquilo, se efectúa mediante una serie de reacciones en las que el sustrato **S32.2** se hace reaccionar con un compuesto hidroxilo R¹OH en presencia de un agente de acoplamiento. Normalmente, el segundo grupo de éster de fosfonato es diferente del primero grupo éster de fosfonato introducido, es decir R1 es seguido por la introducción de R², en los que cada R¹ y R² es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o aralquilo (Esquema 32, Reacción 4a) en los que **S32.2** se convierte en **S32.1a**. Los agentes de acoplamiento adecuados son los empleados para la preparación de ésteres de carboxilato e incluyen una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida, en cuyo caso la reacción se realiza, preferentemente, en un disolvente orgánico básico tal como piridina, o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, Sigma), en cuyo caso la reacción se efectúa en un disolvente polar tal como dimetilformamida, en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiletilamina, o Alditritol-2 (Aldrich), en cuyo caso la reacción se efectúa en un disolvente básico tal como piridina en presencia de una fosfina de triarilo tal como trifenilfosfina. Como alternativa, la conversión del monoéster de fosfonato **S32.2** en el diéster **S32.1** se efectúa mediante el uso de la reacción de Mitsunobu tal como se ha descrito con anterioridad (Esquema 7). El sustrato se hace reaccionar con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de azodicarboxilato de dietilo y una triarilfosfina tal como trifenilfosfina. Como alternativa, el monoéster de fosfonato **S32.2** se transforma en el diéster de fosfonato **S32.1** en el que el grupo R¹ introducido es alquenilo o aralquilo, mediante la reacción del monoéster con el haluro R¹Br, en el que el R¹ es como alquenilo o aralquilo. La reacción de alquilación se realiza en un disolvente orgánico polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Como alternativa, el monoéster de fosfonato se transforma en el diéster de fosfonato en un procedimiento de dos etapas. En la

primera etapa, el monoéster de fosfonato **S32.2** se transforma en el análogo de cloro $\text{RP(O)(OR}^1\text{)Cl}$ mediante reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, tal como se ha descrito en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, y el producto $\text{RP(O)(OR}^1\text{)Cl}$ obtenido de este modo se hace reaccionar después con el compuesto hidroxilo R^1OH en presencia de una base tal como trietilamina, para dar el diéster de fosfonato **S32.1**.

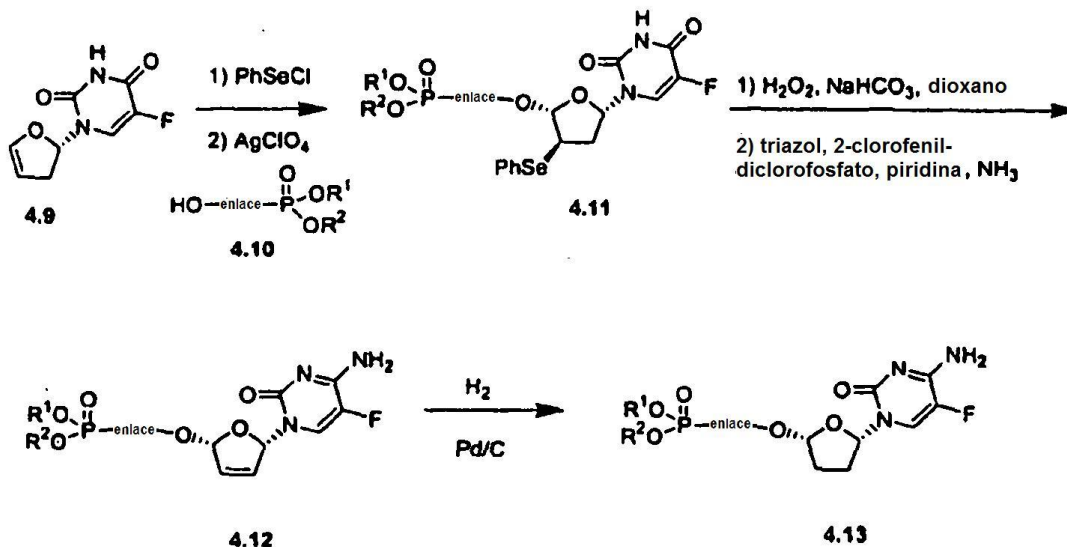
Un ácido fosfónico $\text{R-enlace-P(O)(OH)}_2$ se transforma en un monoéster de fosfonato $\text{RP(O)(OR}^1\text{)(OH)}$ (Esquema 32, Reacción 5) por medio de los procedimientos descritos con anterioridad para la preparación del diéster de fosfonato $\text{R-enlace-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1**, excepto porque sólo se emplea una proporción molar del componente R^1OH o R^1Br . Los fosfonatos de dialquilo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de: Quast y col. (1974) Synthesis 490; Stowell y col. (1990) Tetrahedron Lett. 3261; documento US 5663159.

Un ácido fosfónico $\text{R-enlace-P(O)(OH)}_2$ **S32.3** se transforma en un diéster de fosfonato $\text{R-enlace-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ **S32.1** (Esquema 32, Reacción 6) mediante una reacción de acoplamiento con el compuesto hidroxilo R^1OH , en presencia de un agente de acoplamiento tal como Aldritol-2 (Aldrich) y trifetilfosfina. La reacción se realiza en un disolvente básico tal como piridina. Como alternativa, los ácidos fosfónicos **S32.2** se transforman en ésteres fosfónicos **S32.1** en los que R^1 es arilo, mediante una reacción de acoplamiento que emplea, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida en piridina a aproximadamente 70°C . Como alternativa, los ácidos fosfónicos **S32.3** se transforman en ésteres fosfónicos **S32.1** en los que R^1 es alquénilo, por medio de una reacción de alquilación. El ácido fosfónico se hace reaccionar con el bromuro de alquénilo, R^1Br en un disolvente orgánico polar tal como solución de acetonitrilo a temperatura de reflujo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, para dar el éster fosfónico **S32.1**.

Esquema 32

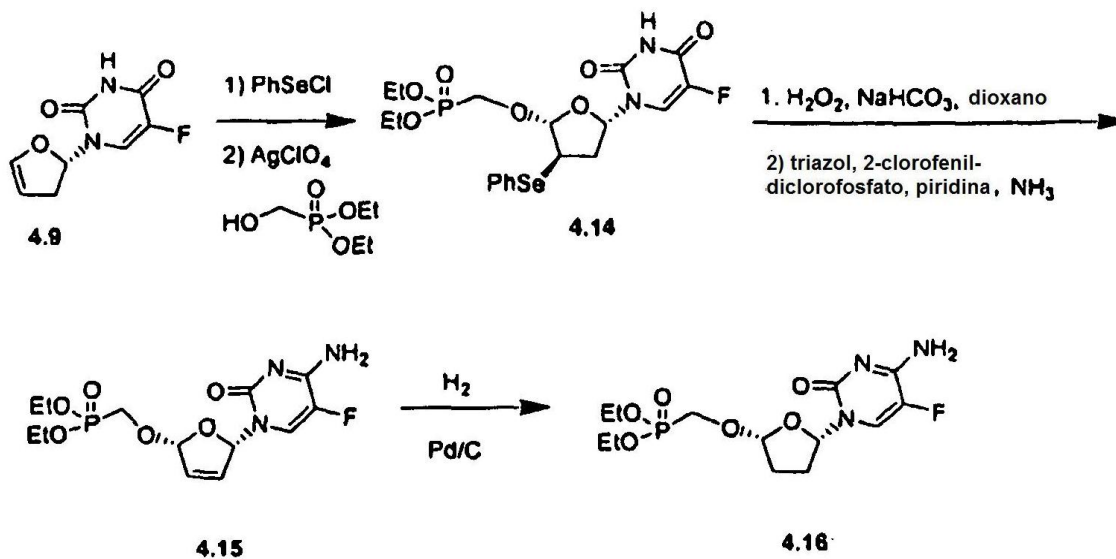


Ejemplo de referencia 1. Síntesis de los compuestos representativos de Fórmulas 5 y 6

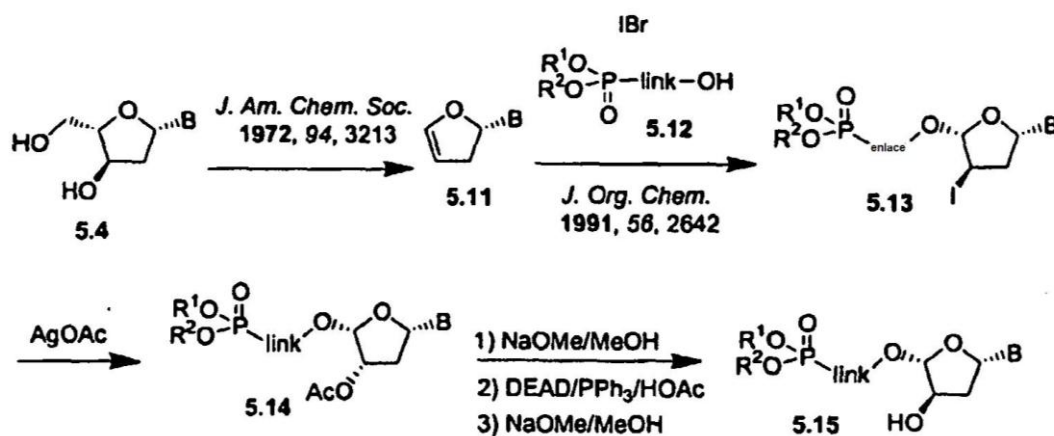


En el Ejemplo 4, el glicial 4.9 (obtenido como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1972,94,3213) se hace reaccionar con cloruro de fenilselenilo seguido por tratamiento con los respectivos alcoholes fosfonato 4.10 en presencia de perclorato de plata (J. Org. Chem. 1991, 56, 2642-2647). La oxidación del cloruro resultante usando peróxido de hidrógeno, seguido por aminólisis de uracilo usando triazol, 2-clorofenildiclorofosfato, piridina y amoníaco (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997,7,2567) proporciona el derivado de fosfonato L-Fd4C 4.12. La hidrogenación sobre Pd/C al 10% proporciona el derivado L-FddC 4.13.

- 10 Por ejemplo, el bical 4.9 se hace reaccionar con cloruro de fenilselenilo y después se trata con AgClO₄ y fosfonometanol de dietilo (disponible en Aldrich), proporcionando el compuesto 4.14. El tratamiento de 4.14 con H₂O₂ y NaHCO₃ en 1,4-dioxano, seguido por triazol, 2-clorofenildiclorofosfato, en piridina con amoníaco, da el derivado de fluorocitosina 4.15. La hidrogenación a 1 atmósfera sobre Pd/C al 10% da el derivado 4.16.

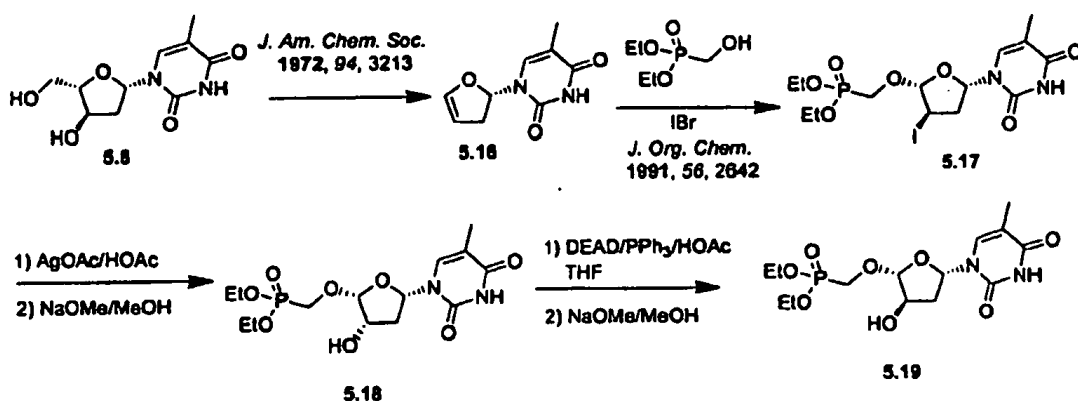


Ejemplo de referencia 2. Síntesis de los compuestos representativos de Fórmula 9



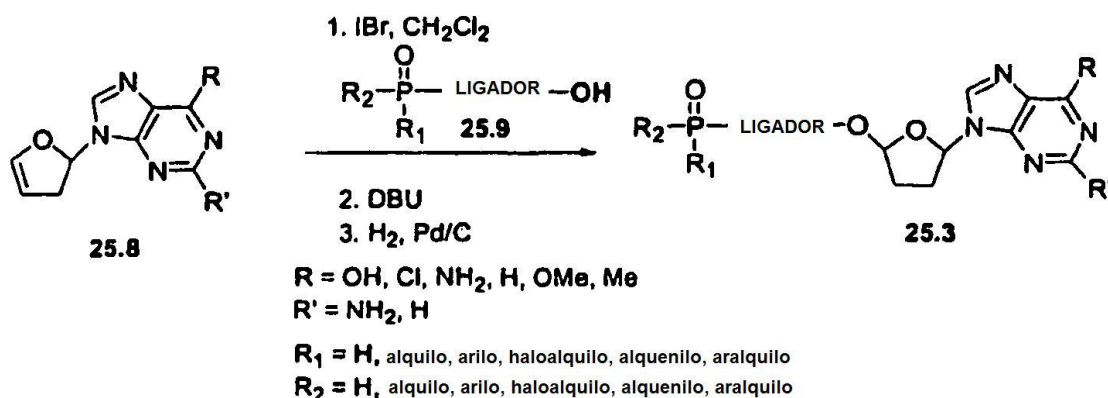
Bases tales como, entre otras, timina, adenina, uracilo, 5-halouracilos. 5-alquiluracilos, guanina, citosina, 5-halo y citosinas de alquilo, 2,6diaminopurina. Las bases que requiere grupos protectores deben protegerse adecuadamente usando grupos protectores y condiciones bien conocidos para los expertos en la técnica.

Se pueden preparar compuestos representativos de la invención como se ilustra anteriormente. Los compuestos 5.4, preparados como se describe en el documento WO 00/09531, el documento US 6.395.716 y el documento 6.444.652, se pueden convertir en glicol 5.11 de acuerdo con el procedimiento notificado en *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3213. Después, el glicol 5.11 se trata con IBr en presencia del alcohol 5.12 para proporcionar el intermedio 5.13 (véase *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2642). El yoduro del intermedio 5.13 se puede tratar con AGAAC para proporcionar acetato 5.14, que se puede desacetilar en presencia de metóxido sódico catalítico en metanol. El tratamiento de este producto con DEAD y PPh₃ en presencia de ácido acético, seguido por otra desprotección con metóxido sódico catalítico en metanol proporcionará el intermedio 5.15, que es representativo de la fórmula 9. Los fosfonatos de los intermedios 5.15 se pueden convertir en otras formas de realización de la invención de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

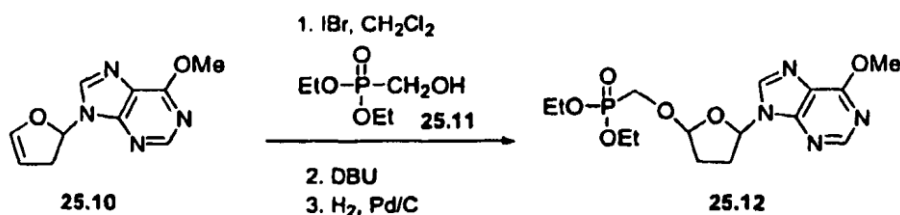


Por ejemplo, el compuesto 5.8 se convierte en glicol 5.16 de acuerdo con los procedimientos notificados en *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3213. Después, el glicol 5.16 se trata con IBr en presencia de fosfonometanol de dietilo para proporcionar el intermedio 5.17 (véase *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2642). El intermedio 5.17 se trata después con AgOAc, seguido por desprotección con NaOMe catalítico en MeOH, para proporcionar 5.18. Este compuesto se convierte después en el epímero 5.19 mediante una reacción de Mitsunobu con DEAD/PPh₃ y HOAc en THF, seguido por una segunda desprotección catalítica con NaOMe/MeOH. En cualquier punto de la secuencia sintética que sea ademas, el grupo fosfonato se puede convertir en un fosfonato con la sustitución deseada.

Ejemplo de referencia 3. Síntesis de los compuestos representativos de Fórmula 26

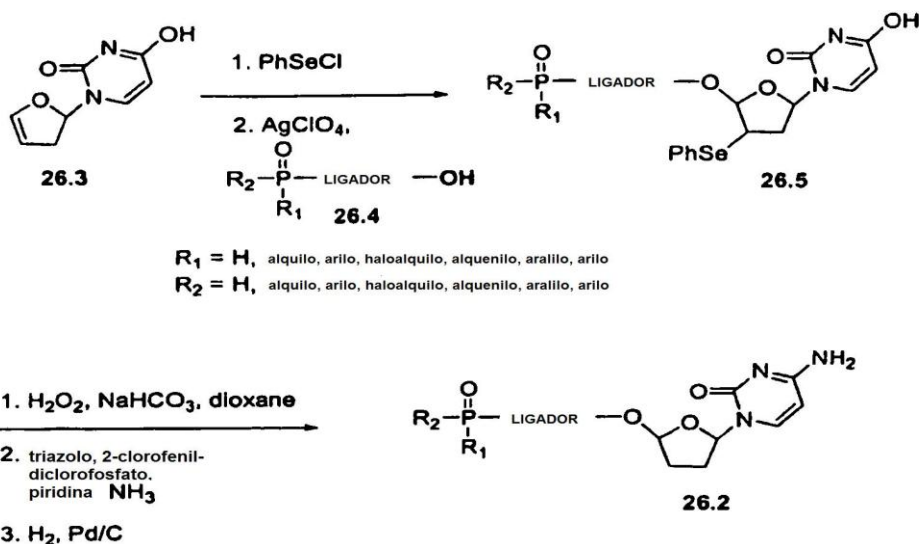


Se pueden preparar compuestos representativos de la invención como se ilustra anteriormente. Los análogos sustituidos por fosfonato **25.3** se prepararon haciendo reaccionar el glicial **25.8** (obtenido como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 3213); en algunos casos las bases nucleosídicas pueden necesitar protección previa) con los respectivos alcoholes fosfonato **25.9** seguido por tratamiento con monobromuro de yodo (J. Org. Chem. 1991, 56, 2642-2647). La eliminación del yoduro resultante seguido por la reducción con paladio sobre carbono proporciona el producto deseado **25.3**.

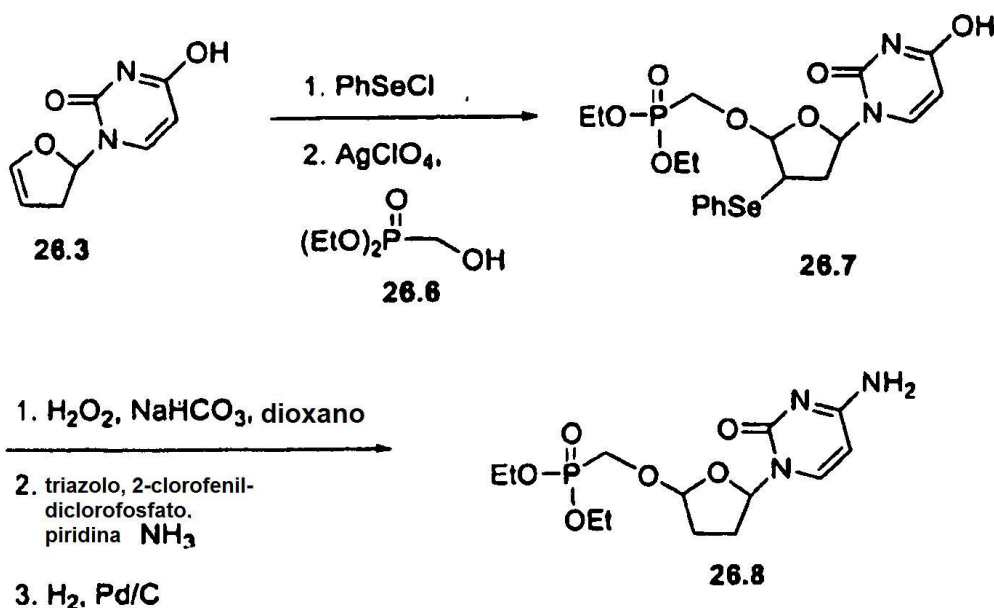


Por ejemplo, el dihidrofurano **25.10** se disuelve en CH₂Cl₂ y se combina con 3,5 equivalentes de dietil(hidroximetil)fosfonato. La solución resultante se trata con dos equivalentes de monobromuro de yodo a -25°C. El fosfonato-yoduro resultante se trata con DBU y se reduce en condiciones de hidrogenación para dar el producto deseado **25.12**. Usando el procedimiento anterior pero empleando diferentes reactivos de fosfonato **25.9** en lugar de **25.11**, se obtienen los correspondientes productos **25.3** portadores de grupos de enlace diferentes.

Ejemplo de referencia 4. Síntesis de los compuestos representativos de Fórmula 27



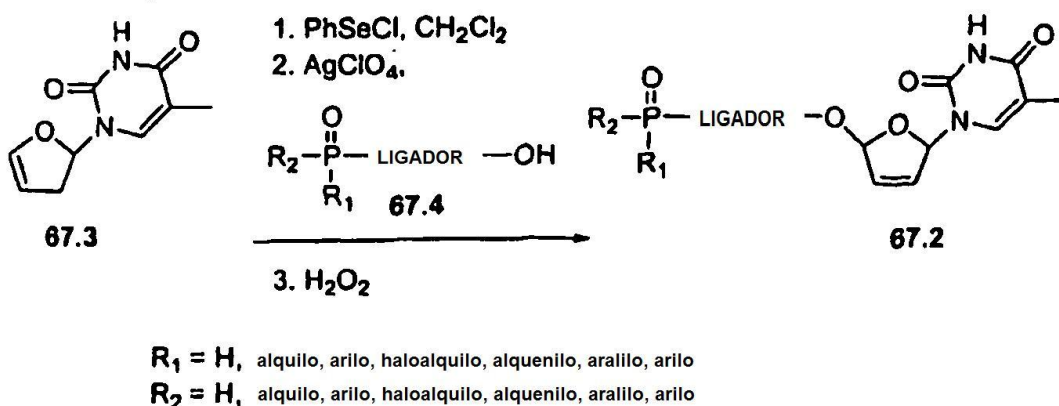
Se pueden preparar compuestos representativos de la invención como se ilustra anteriormente. Los análogos sustituidos con fosfonato 26.2, se preparan haciendo reaccionar el glicol **26.3** (obtenido como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 3213) con cloruro de fenilselenilo seguido por tratamiento con los respectivos alcoholes fosfonato **26.4** en presencia de perclorato de plata (J. Org. Chem. 1991, 56, 2642-2647). La oxidación del cloruro resultante usando peróxido de hidrógeno, seguido por tratamiento con aminólisis de uracilo usando triazol, 2-clorofenildiclorofosfato, piridina y amoníaco (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 2567) y reducción con paladio sobre carbono proporciona el producto deseado **26.2**.



Por ejemplo, el **26.3** disuelto en CH₂Cl₂ se trata con un equivalente de cloruro de fenilselenilo a -70°C, seguido por tratamiento con perclorato de plata en presencia de dietil(hidroximetil)fosfonato para generar el seleniuro **26.7**. El fosfonato se transforma en el análogo d4CP mediante, primero, oxidación con peróxido de hidrógeno, seguido por conversión del resto uracilo en una citosina y, por último, hidrogenación en el producto deseado **26.8**. Usando el procedimiento anterior pero empleando diferentes reactivos de fosfonato **26.4** en lugar de **26.6**, se obtienen los correspondientes productos **26.2** portadores de grupos de enlace diferentes.

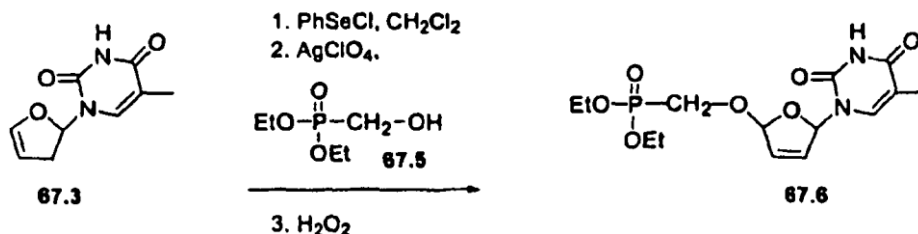
En algunos casos, las conversiones en los compuestos deseados pueden requerir el uso de grupos protectores adecuados para el grupo amino de citosina. De forma similar, usando diferentes bases naturales y no naturales con los grupos protectores adecuados, se pueden preparar otros análogos que contienen diversas bases.

Ejemplo de referencia 5. Síntesis de los compuestos representativos de Fórmula 73



Se pueden preparar compuestos representativos de la invención como se ilustra anteriormente. Los análogos

sustituidos con el fosfonato deseado se preparan haciendo reaccionar, primero, el glicial **67.3** (obtenido como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 3213) con cloruro de fenilselenilo seguido por tratamiento con los respectivos alcoholes fosfonato **67.4** en presencia de perclorato de plata (J. Org. Chem. 1991, 56, 2642-2647). La oxidación del cloruro resultante usando peróxido de hidrógeno proporciona el fosfonato deseado **67.2**.



5

Por ejemplo, el **67.3** disuelto en CH₂Cl₂ se trata con un equivalente de cloruro de fenilselenilo a -70°C, seguido por tratamiento con perclorato de plata en presencia de dietil(hidroximetil)fosfonato para generar el seleniuro (**67.5**). El fosfonato se transforma en el análogo d4T **67.6** mediante oxidación con peróxido de hidrógeno. Usando el procedimiento anterior pero empleando diferentes reactivos de fosfonato **67.4** en lugar de **67.5**, se obtienen los correspondientes productos **67.2** portadores de grupos de enlace diferentes. De forma adicional, se pueden preparar análogos que contienen diversas bases comenzando con los glicales protegidos adecuadamente (véanse los ejemplos en: J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 3213).

10

Ejemplo 258 Síntesis de los compuestos de ejemplo de la invención

Los esquemas siguientes describen el procedimiento general de preparar el armazón de 2'fluoro, 2'-3' difehidronucleósidos de los compuestos de la presente invención.

15

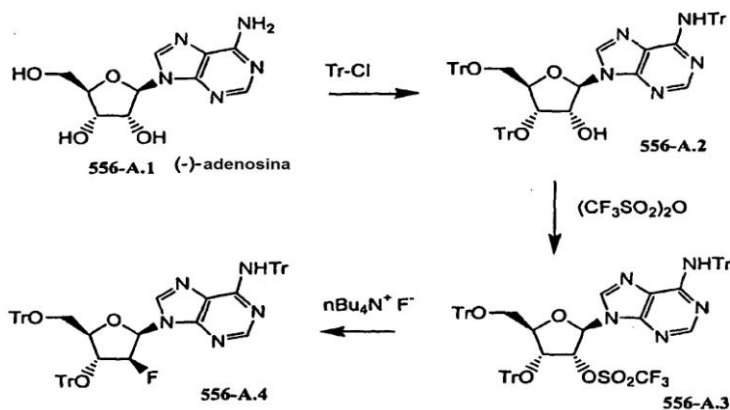
Los procedimientos de introducción de flúor en la posición 2' de ribonucleótidos y análogos nucleosídicos se describe en el documento US 5824793; el documento US 5859233; Choo, H. y col. Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(3), 389-398; Moon, H. y col. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions (2002), (15), 1800-1804; Lee, Kyeong; Choi, Y. y col. Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(6), 1313-1320; Lee, Kyeong; Choi, Yongseok; Hong, J. y col. Nucleosides & Nucleotides (1999), 18(4 & 5), 537-540; Lee, K. y col. Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(7), 1320-1328; Choi, Y. y col. Tetrahedron Letters (1998), 39(25), 4437-4440; Chen, Shu-Hui y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1998), 8(13), 1589-1594; Siddiqui, Maqbool y col. Tetrahedron Letters (1998), 39(13), 1657-1660; Nakayama, Toshiaki y col. Nucleic Acids Symposium Series (1991), 25 (Symp Nucleic Acids Chem., 18th, 1991), 191-2; Huang, Jai Tung y col. Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(5), 1640-6; Sterzycki, Roman Z y col. Journal of Medicinal Chemistry (1990), 33(8), 2150-7; Martin, Joseph A y col. Journal of Medicinal Chemistry (1990), 33(8), 2137-45; Watanabe, Kyoichi y col. Journal of Medicinal Chemistry (1990), 33(8), 2145-50; Zemlicka y col. Journal of the American Chemical Society (1972) 94(9): 3213-3218.

20

25

Los esquemas 556 (A-F) muestran las vías sintéticas que se han utilizado para preparar las formas de realización de ejemplo que se muestran en los mismos.

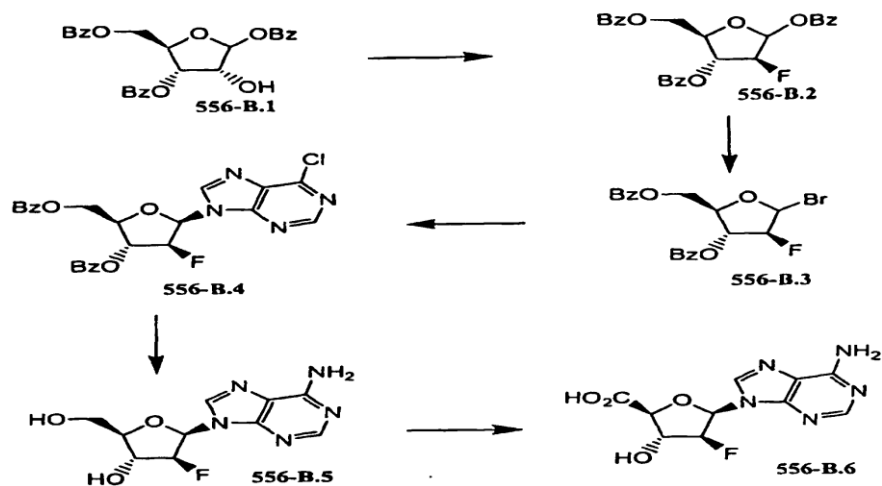
30



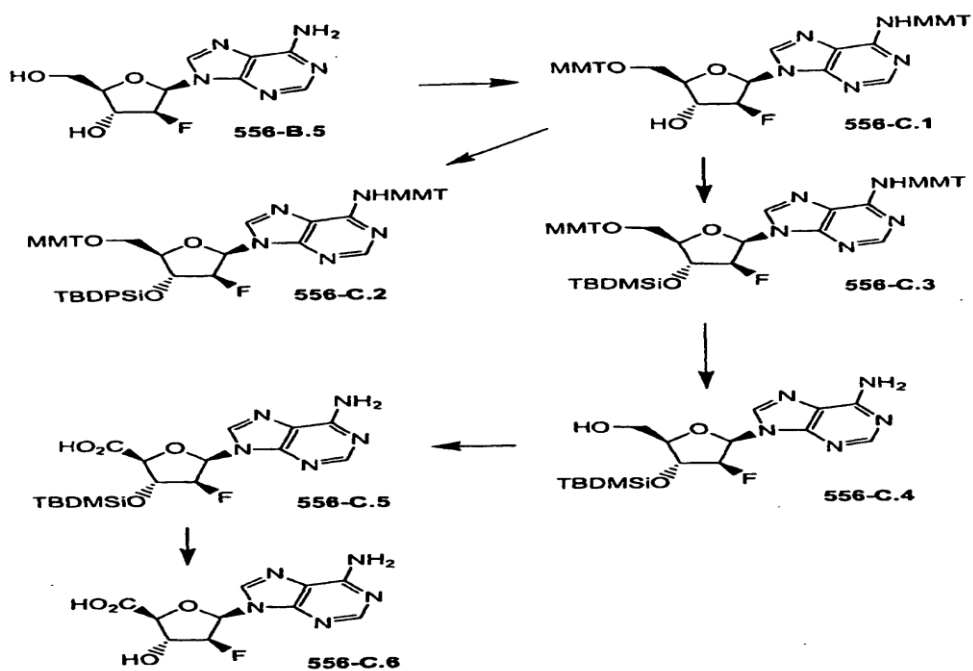
Esquema 556-A

El (-) enantiómero de la adenosina 556-A.1 se tritiló en N-6 de la amina adenina exocíclica y el 5'-hidroxilo con un exceso de cloruro de tritilo (Tr, trifenilmetilo, Ph_3C^-) con dimetilaminopiridina en piridina para dar bis-tritilo **556-A.2**, que se trató con anhídrido triflico en diclorometano y DMAP, para dar **556-A.3** (Esquema 556-A). El fluoruro desplazó al grupo 2'-triflato con fluoruro de tetra-butilamino en THF a temperatura ambiente, para dar **556-A.4**.

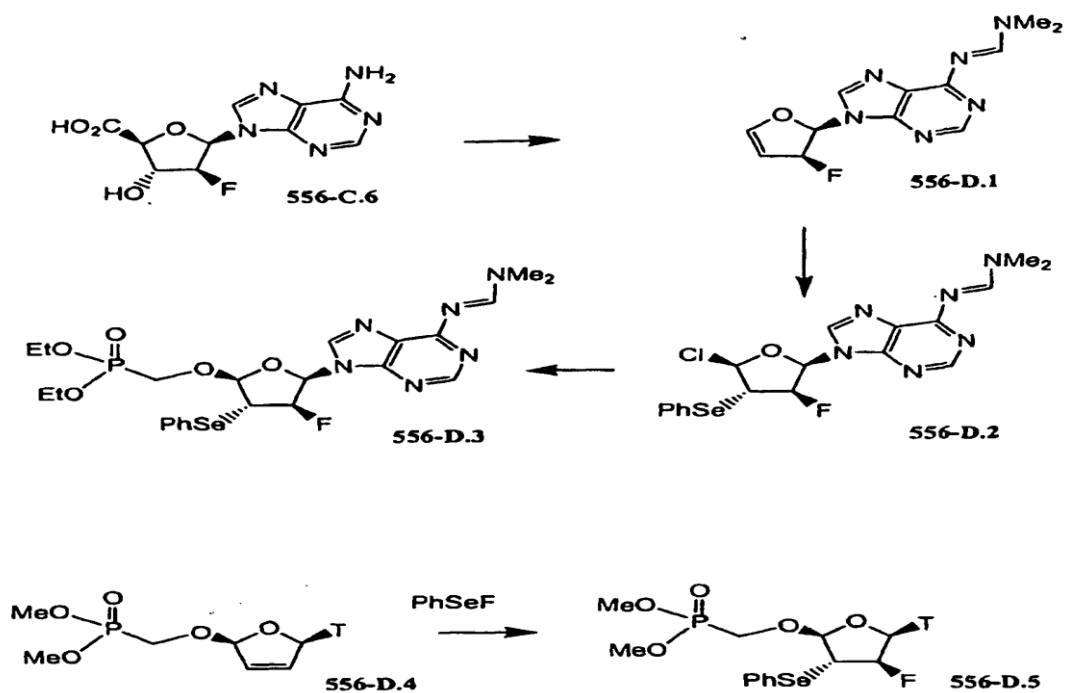
5



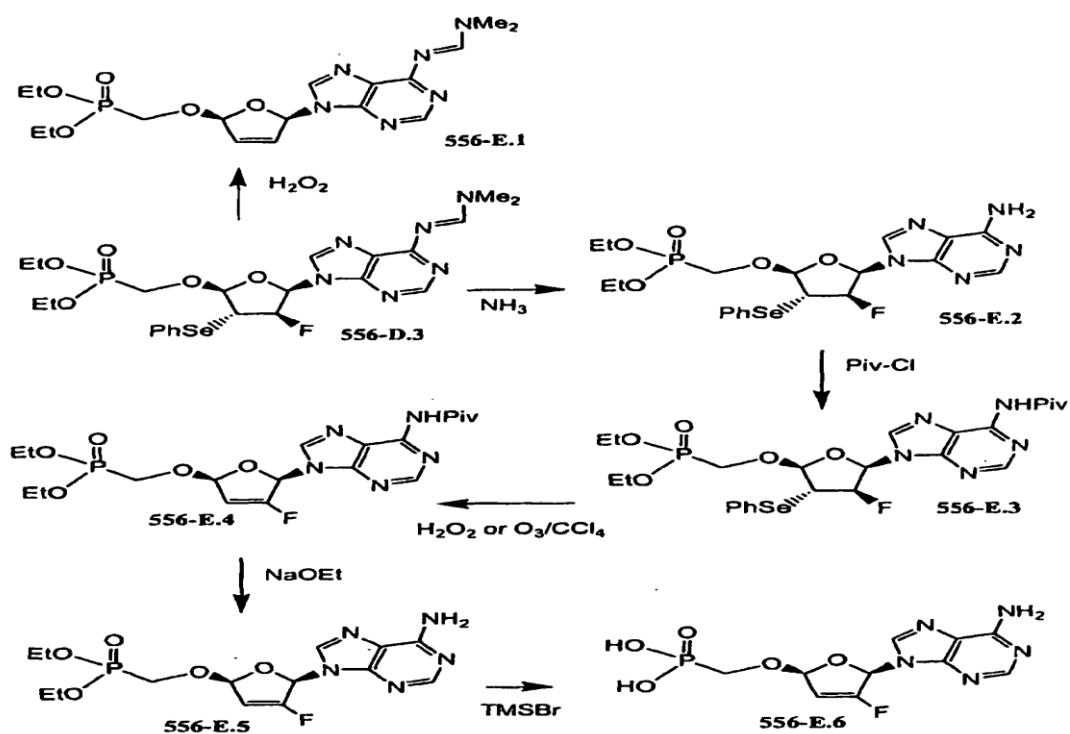
Esquema 556-B



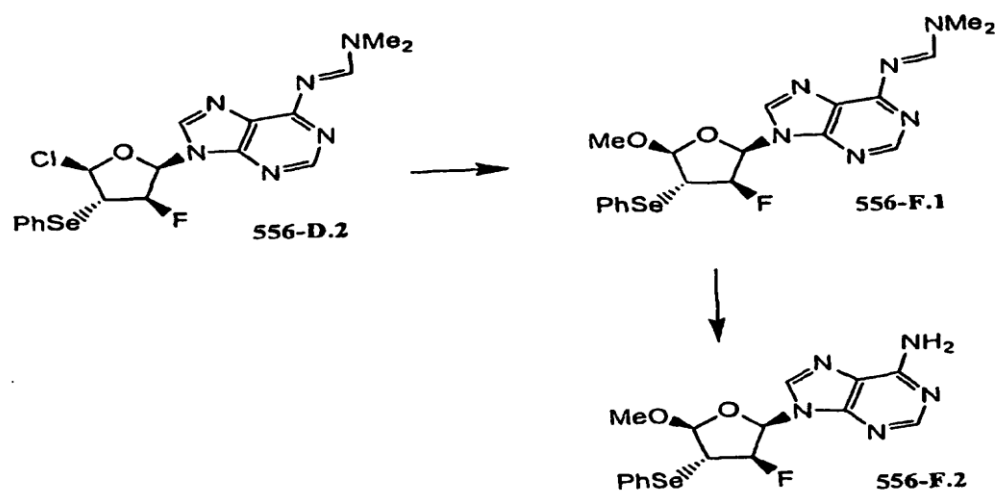
Esquema 556-C



Esquema 556-D



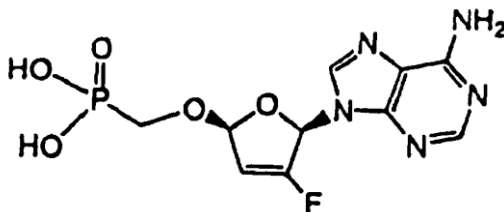
Esquema 556-E



Esquema 556-F

REIVINDICACIONES

1.- El compuesto



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

- 5 2.- Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos.
- 3.- La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado de un agente inhibidor del VIH, un agente antiinfeccioso y un inmunomodulador.
- 10 4.- La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el agente inhibidor del VIH es un inhibidor de la proteasa del VIH.
- 5.- La composición de la reivindicación 3, en la que el agente inhibidor del VIH es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa.
- 15 6.- La composición de la reivindicación 3, en la que el agente inhibidor del VIH es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa.
- 7.- Un procedimiento para estimular un efecto anti-viral *in vitro* que comprende poner en contacto una muestra que necesite tal tratamiento con el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 20 8.- El compuesto o sal de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un animal.