



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 057**

51 Int. Cl.:
C07D 491/04 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07732706 .2**
96 Fecha de presentación : **09.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2016081**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Derivados de nucleósidos de pirimidina antivíricos.**

30 Prioridad: **09.05.2006 GB 0609178**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2011

73 Titular/es:
University College Cardiff Consultants Limited
P.O. Box 497 30 - 36 Newport Road
Cardiff CF24 0DE, GB
Katholieke Universiteit Leuven

72 Inventor/es: **Mcguigan, Christopher;**
Balzarini, Jan y
Migliore, Marco

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 057 T3

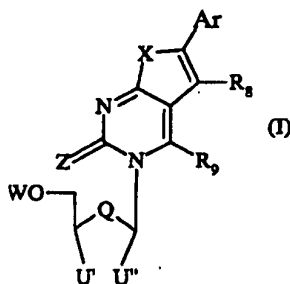
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCION

Derivados de nucleósidos de pirimidina antivíricos

5 La presente invención se refiere a derivados éster de ciertos análogos nucleósidos que tienen uso terapéutico en la profilaxis y tratamiento de infecciones víricas tales como, por ejemplo, las causadas por el virus Varicella Zoster (VZV). El virus Varicella Zoster es el agente etiológico en la varicela y el herpes zoster, que puede causar considerables enfermedades y sufrimientos en humanos. La invención proporciona igualmente una composición farmacéutica que comprende un derivado éster de este tipo, y el uso de dicho derivado en el tratamiento o la profilaxis de infección vírica.

10 La Patente WO 01/83501 A1 describe ciertos análogos de nucleósidos con potente actividad contra el virus Varicella Zoster (VZV), teniendo dichos análogos de nucleósidos la fórmula general (I):



en la que:

Ar es un sistema de anillo aromático, opcionalmente sustituido, comprendiendo el sistema de anillo aromático un anillo aromático de seis átomos o dos anillos aromáticos de seis átomos fusionados:

15 R₈ y R₉ están cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógenos, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, alquiloxi, ariloxi, tiol, alquiltiol, ariltiol, arilo;

Q está seleccionado entre el grupo que comprende O, S y CY₂, en donde Y puede ser el mismo o diferente y está seleccionado entre H, alquilo y halógenos;

20 X está seleccionado entre el grupo que comprende O, NH, S, N-alquilo, (CH₂)_m, en donde m es 1 a 10, y CY₂ en donde Y puede ser el mismo o diferente y está seleccionado entre H, alquilo y halógenos;

Z está seleccionado entre el grupo que comprende O, S, NH, y N-alquilo;

25 U'' es H y U' está seleccionado entre H y CH₂T, o U' y U'' están unidos con el fin de formar un resto de anillo incluyendo Q, en el que U'-U'' conjuntamente está respectivamente seleccionado entre el grupo que comprende CTH-CT'' y CT=CT', con el fin de proporcionar restos de anillos seleccionados entre el grupo que comprende:



en el que T está seleccionado entre el grupo que comprende OH, H, halógenos, O-alquilo, O-acilo, O-arilo, CN, NH₂ y N₃;

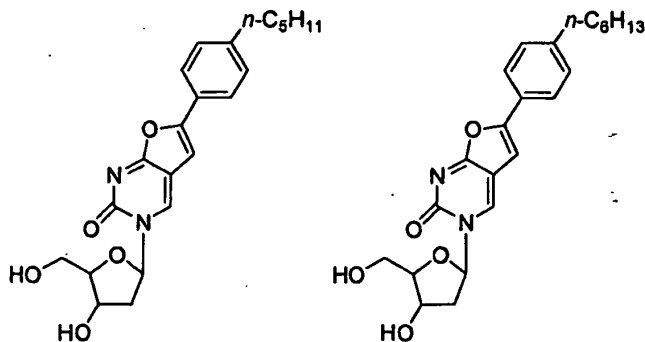
30 T' está seleccionado entre el grupo que comprende H y halógenos y, cuando están presentes más de un T', estos pueden ser el mismo o diferentes;

T'' está seleccionado entre el grupo que comprende H y halógenos; y

W está seleccionado entre el grupo que comprende H, un grupo fosfato, y una sal, derivado o pro-fármaco aceptable farmacológicamente del mismo;

35 con la condición de que cuando T es OAc y T' y T'' están presentes y son H, Ar no es 4-(2-benzoxazolil)fenilo.

Los Compuestos 1 y 2 que figuran más adelante, son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la Patente WO 01/83501 A1:



Compuesto 1

Compuesto 2

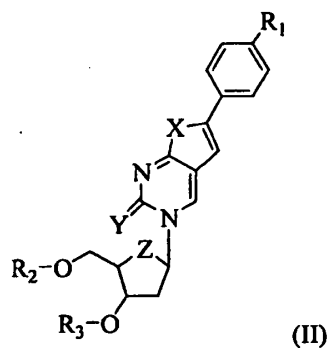
5 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas, especialmente las causadas o exacerbadas por el virus Varicella Zoster (VZV).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para el tratamiento de dichas infecciones víricas, teniendo dichos compuestos biodisponibilidades mejoradas.

10 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar dichos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas ventajosas.

Un objeto diferente de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de dichos compuestos.

En consecuencia, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II):



15

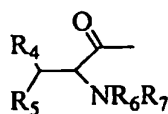
en la que X es O o S,

Y es O o S,

Z es O o S,

R₁ es alquilo de C₁₋₆, preferiblemente *n*-alquilo, por ejemplo, *n*-pentilo o *n*-hexilo, y

20 uno de R₂ y R₃ es H, y el otro de R₃ y R₂ es un resto de aminoácido de la fórmula siguiente,



en la cual R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o alquilo de C₁₋₂ o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo.

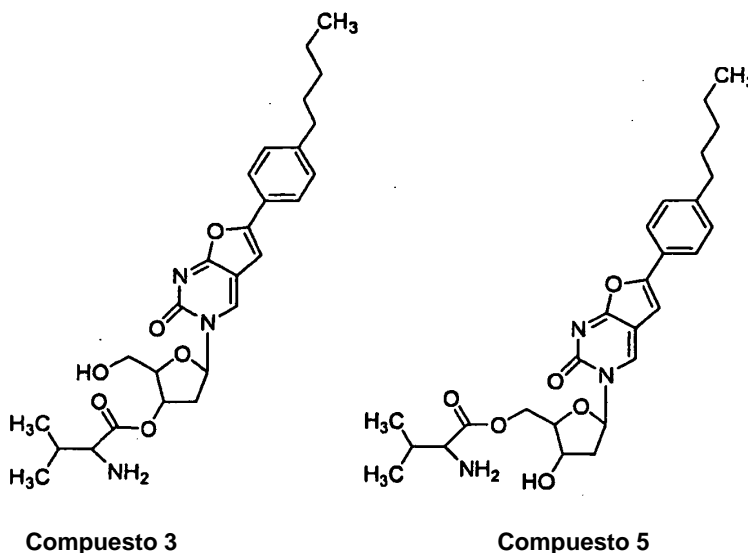
R₆ y R₇ son preferiblemente ambos H.

En algunas realizaciones, uno de R₂ o R₃ puede ser valina, leucina, isoleucina o alanina. Preferiblemente, R₂ o R₃ es valina.

Se entiende que el éster de valina de la presente invención puede ser tanto L-valina, D-valina, como D,L-valina.

5 Además, X, Y y Z son preferiblemente todos ellos O.

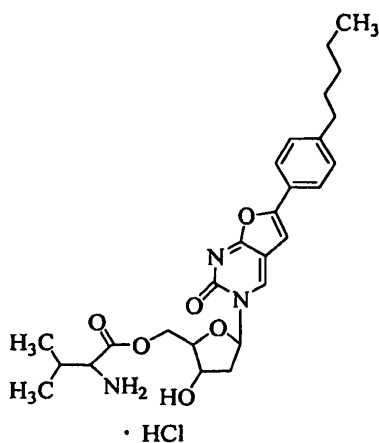
Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son



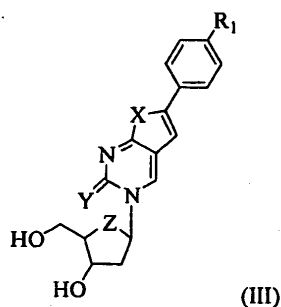
o la sal clorhidrato de estos compuestos.

10 Debe resaltarse que los Compuestos 3 y 5 son los ésteres de valina de los grupos 3'- y 5'-hidroxi respectivamente del Compuesto 1.

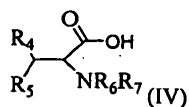
Un compuesto particularmente preferido adicional de acuerdo con la presente invención es



15 De acuerdo con un aspecto diferente de la presente invención, se proporciona un procedimiento de síntesis de un compuesto de la invención, comprendiendo dicho procedimiento la esterificación de un compuesto de fórmula (III):



con un resto de aminoácido protegido de la fórmula siguiente (IV):

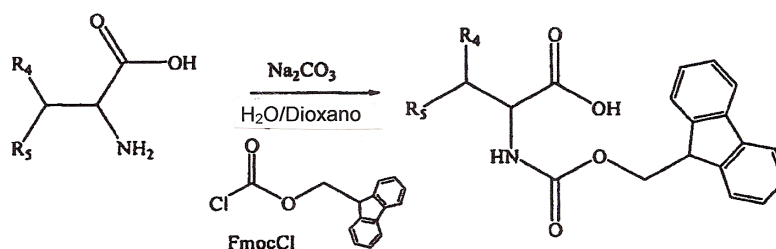


en la que R₁, X, Y y Z y R₄, R₅, R₆ y R₇ son tal como se han definido anteriormente.

- 5 El éster resultante del procedimiento anterior puede hacerse reaccionar opcionalmente con ácido para formar una sal aceptable farmacéuticamente.

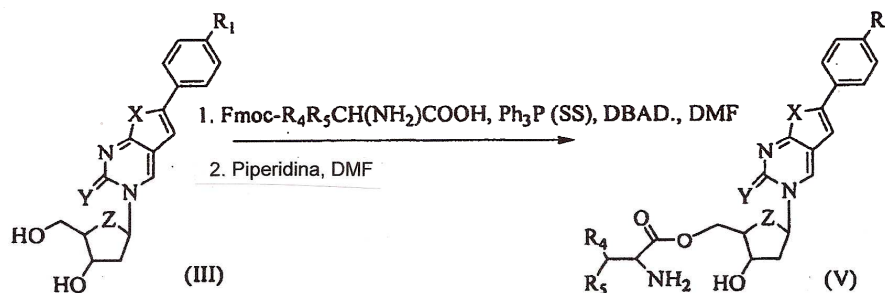
El grupo α-amino está protegido de manera adecuada durante la reacción de esterificación. En algunas realizaciones, en donde R₆ y R₇ son ambos H, dicho aminoácido puede protegerse usando un grupo de protección 3,9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Otros grupos de protección son conocidos y están disponibles para los expertos en la técnica.

10



El grupo Fmoc puede introducirse bajo las condiciones de Schotten-Baumen. Es excepcionalmente estable frente a ácidos. La escisión de este grupo puede catalizarse mediante una base (amoníaco, piperidina, morfolina, DBU) mediante un mecanismo de β-eliminación E1.

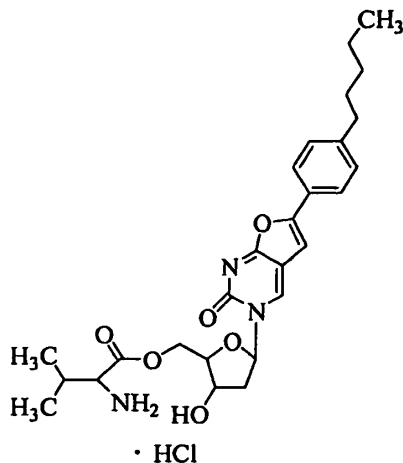
- 15 Preferiblemente, la esterificación se lleva a cabo bajo las condiciones de Mitsunobu (Mitsunobu, Synthesis, pág. 1-28, (Enero 1981):



La sal clorhidrato puede prepararse mediante tratamiento del éster (V) con una solución de HCl en THF.

Preferiblemente, R₁ es *n*-pentilo o *n*-hexilo, X, Y y Z son todos O, y R₄ y R₅ son ambos metilo.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, y sus sales hidrocioruro, por ejemplo, el Compuesto 6 (véase más adelante), tienen propiedades farmacocinéticas (PK) ventajosas y biodisponibilidad mejorada comparada con el Compuesto 1 de la Patente WO 01/83501 A1.



5

Compuesto 6

La biodisponibilidad es frecuentemente un factor clave en la aplicación práctica de un fármaco como un agente terapéutico y los compuestos que demuestran PK y/o solubilidad potenciada, tienen generalmente potencia mejorada *in vivo* sobre los compuestos con propiedades PK menos favorables, incluso aunque su potencia *in vitro* puede ser similar. Dichos compuestos, es decir, derivados de compuestos activos *in vitro* conocidos, se les denomina frecuentemente como pro-fármacos. El Compuesto 5 y su sal clorhidrato el Compuesto 6, son ejemplos de dos de dichos pro-fármacos.

Los Compuestos 5 y 6 se ensayaron para determinar su actividad antivírica tal como se describe más adelante y se encontró que eran activos. Además, se llevó a cabo un estudio comparativo del comportamiento farmacocinético de los Compuestos 1 y 5 en un modelo de ratón, el cual demuestra la biodisponibilidad mejorada del Compuesto 5 comparada con el Compuesto 1.

Por ello, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención para uso en la profilaxis o tratamiento de una infección vírica en un cuerpo humano o animal. En algunas realizaciones, dicho compuesto puede proporcionarse para uso en el tratamiento o profilaxis de una infección con el virus Varicella Zoster.

De acuerdo con otro aspecto aún de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de infección vírica, especialmente una infección vírica causada por el virus Varicella Zoster, por ejemplo, varicela o herpes zoster.

En la profilaxis o tratamiento de infección vírica, puede administrarse una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente animal humano o no humano que necesite de dicho tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente. Los medicamentos incorporados por la presente invención pueden administrarse por vías oral, enteral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vía respiratoria (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

Para administración oral, los compuestos incorporados por la presente invención se suministrarán generalmente en la forma de comprimidos o cápsulas, en forma de polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa.

Los comprimidos para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes aceptables farmacéuticamente tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglomerantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglomerantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, caso de estar presente, será generalmente estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, con el fin de retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

Las formaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espráis conteniendo además del ingrediente activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica como apropiados.

10 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos incorporados por la presente invención se suministrarán generalmente en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH apropiado e isotonicidad. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Las suspensiones acuosas incorporadas por la presente invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen *p*-hidroxibenzoato de etilo y *n*-propilo.

15 Los compuestos incorporados en la presente invención pueden presentarse como formulaciones de liposomas.

En general, una dosis adecuada estará dentro del intervalo de 0,001 a 300 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente dentro del intervalo de 0,01 a 25 mg por kilogramo de peso corporal por día y lo más preferiblemente dentro del intervalo de 0,05 a 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Preferiblemente, la dosis deseada se presenta en forma de dos, tres, cuatro, cinco o seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo 0,1 a 1500 mg, preferiblemente 0,2 a 1000 mg, y lo más preferiblemente 0,5 a 700 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

20

Lo que sigue a continuación son diversos ejemplos de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, a partir de cuyos ejemplos resultarán evidentes otras ventajas y efectos de los compuestos de la invención.

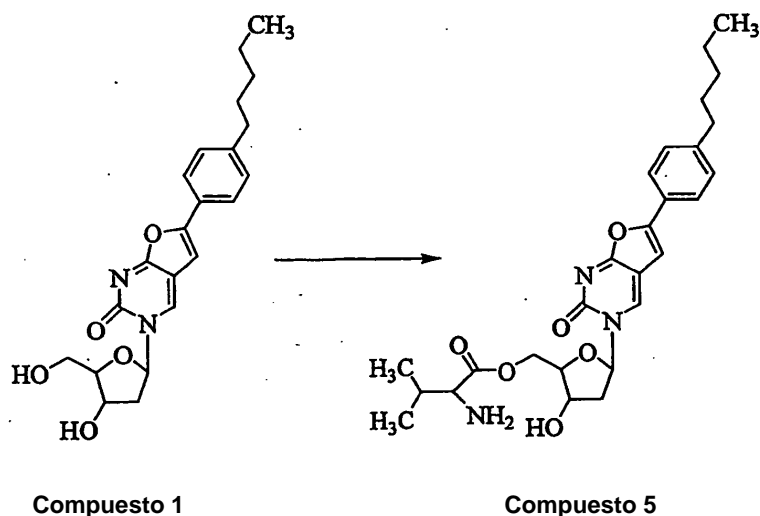
25 En los dibujos, la única Figura es una gráfica de la Media \pm SD en plasma del Compuesto 1 (mostrado como área de pico relativo) en ratones hembra después de una única dosis de alimentación por sonda oral de Compuesto 1 (25 mg/kg) o de Compuesto 5 (31,25 mg/kg, equivalente a 25 mg/kg de Compuesto 1).

Procedimientos experimentales y resultados biológicos

Preparación de compuestos

30 Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 5: Formación del éster de valina



35 Se disolvió el Compuesto 1 (200 mg, 0,5 mmol, preparado tal como se describe en la Patente WO 01/83501 A1, Ejemplo 3, página 15) en DMF seca (5 ml), seguido de la adición de trifenilfosfina unida a polímero [370 mg, 1,1 mmol, (3 mmol de polímero/g de resina)] y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DBAD) (231 mg, 1,0 mmol) a la mezcla y se agitó durante 20 minutos. Se agregó gota a gota una solución de Fmoc-Val-OH (340 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) a lo largo de un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón hasta completa desaparición del material de partida (una noche). La resina se separó por filtración y se

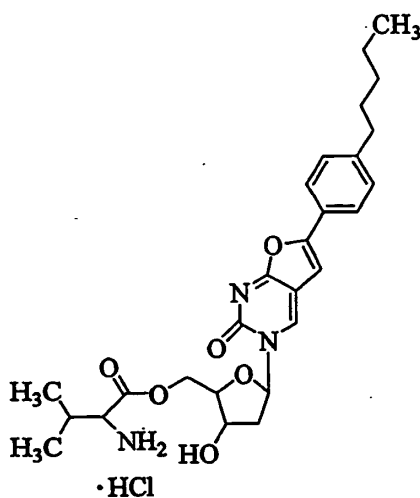
5 lavó con acetato de etilo. Se agregó piperidina (1 ml, 10 mmol) a la solución y se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida sin calentamiento por encima de 35°C y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10% (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). El residuo final se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente CH₂Cl₂ : MeOH 100%, 98%, 95%, 90%), proporcionando 137 mg del Compuesto **5** (55% de rendimiento), en forma de un sólido de color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,3 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,15 (2H, d), 6,6 (1H, s), 6,25 (1H, t), 4,55-4,30 (4H, m), 3,23 (1H, d), 2,80 (1H, m), 2,53 (2H, t), 2,12 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,24 (4H, m), 0,90-0,78 (9H, m).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ 175,16, 171,62, 156,26, 154,89, 145,19, 135,29, 129,02, 125,69, 124,95, 108,60, 96,82, 88,73, 85,08, 70,90, 64,19, 60,19, 41,91, 35,82, 32,32, 31,44, 30,89, 22,50, 19,30, 17,24, 13,99.

10 **Ejemplo 2**

Preparación del Compuesto 6: Formación de la sal HCl



Compuesto 6

15 Se disolvieron 300 mg del Compuesto **5** en 3 ml de THF. Bajo agitación vigorosa, se agregaron 2 ml de HCl 1 M a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Los disolventes se secaron bajo presión reducida, obteniéndose 322 mg (100%) de aceite de color amarillo que solidificó con la adición de éter.

RMN-¹H (*d*₆-DMSO) δ 8,6 (4H, s ancho), 7,70 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,20 (1H, s), 6,22 (1H, t), 5,60 (1H, s ancho), 4,48 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,16 (1H, m), 3,98 (1H, m), 2,61 (2H, t), 2,44 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,57 (2H, m).

20 RMN-¹³C (*d*₆-DMSO) δ 171,13, 168,88, 153,97, 153,70, 144,18, 137,94, 129,04, 125,77, 124,58, 107,22, 98,75, 87,71, 84,13, 69,73, 65,26, 57,35, 40,18, 34,88, 30,88, 30,39, 29,38, 21,91, 18,26, 17,55, 13,90.

Estudios biológicos y farmacocinéticos

Con el fin de demostrar el perfil de exposición mejorado del Compuesto **5**, se llevaron a cabo diversos experimentos usando modelos animales de ratón. Lo que figura a continuación son resultados representativos.

25 Estudio virológico comparativo piloto con los Compuestos 1 y 5

30 El objetivo de este estudio piloto fue comparar la actividad antivírica de los Compuestos 1 y 5 en células HEL inoculadas con la cepa Oka VZV. La actividad antivírica se evaluó como la capacidad de 1 ó 5 para reducir la formación de placa después de períodos de incubación que variaron desde 3 hasta 7 días, en comparación con cultivos de control no tratados. En la Tabla 4.2 se muestran los resultados preliminares de los estudios de la eficacia antivírica que muestran eficacia comparable entre los dos compuestos.

Tabla 1: Resultados preliminares que comparan el Compuesto 1 y el Compuesto 5 para la actividad del anti-virus Varicella Zoster en células HEL

Compuesto	EC ₅₀ en OKA VZV
1	0,007 µM (2,8 ng/ml)
5	0,016 µM (8,0 ng/ml)
Nota: El peso molecular del Compuesto 5 es aproximadamente 1,25 veces el del Compuesto 1 debido al valor del éster de valina.	

En conclusión, los resultados de estos estudios *in vitro* piloto comparativos mostraron que el Compuesto 5 tiene actividad antivírica *in vitro* comparable a la del Compuesto 1.

5 Estudios farmacocinéticos no clínicos con el Compuesto 5

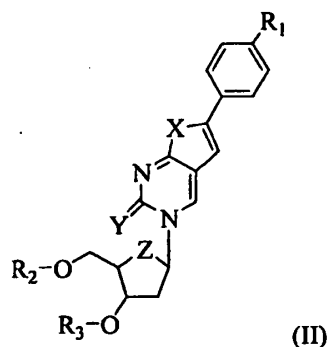
Se llevó a cabo un estudio piloto con los Compuestos 1 y 5 para comparar la biodisponibilidad relativa del Compuesto 1 después de dosificación oral en ratones. Dos grupos de ratones hembra recibieron dosis equimolares de Compuesto 1 (25 mg/kg) o de 5 (31,25 mg/kg; equivalente a 25 mg/kg del Compuesto 1) como una única dosis de alimentación por sonda oral, formulada en carboximetilcelulosa al 0,5%. Los ratones se sacrificaron de manera seriada en puntos de tiempo que variaron desde 0,25 hasta 3 horas post-dosificación (3 ratones/punto de tiempo), y se tomaron muestras de plasma y se analizaron para determinar la concentración del Compuesto 1 usando un procedimiento de HPLC no validado con detección por fluorescencia. Los resultados se reflejaron como áreas del pico relativas para el Compuesto 1, lo cual presupone que el área del pico es directamente proporcional a la concentración dentro de estos intervalos de concentraciones.

Los resultados de este estudio se muestran en la Figura adjunta. Las concentraciones en plasma del Compuesto 1 fueron mucho mayores en ratones que reciben el Compuesto 5 comparadas con los ratones que reciben el Compuesto 1. Es de señalar que aunque estos datos no proporcionan concentraciones en plasma absolutas del Compuesto 1, se puede estimar a partir de las áreas del pico que el Compuesto 5 incrementa la biodisponibilidad oral del Compuesto 1 en aproximadamente 8,4 a 10 veces (por ejemplo, la AUC se incrementó en ~840% y la C_{máx} se incrementó en ~1000%).

En conclusión, estos datos apoyan la hipótesis de que el Compuesto 5 es un pro-fármaco del Compuesto 1, y que incrementa en gran medida la biodisponibilidad oral del Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (II):



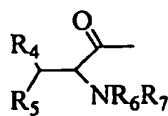
en la que X es O o S,

5 Y es O o S,

Z es O o S,

R₁ es alquilo de C₁₋₆, preferiblemente *n*-alquilo, por ejemplo, *n*-pentilo o *n*-hexilo, y

uno de R₂ y R₃ es H, y el otro de R₃ y R₂ es un resto de aminoácido de la fórmula siguiente,



10 en la cual R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o alquilo de C₁₋₂ o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R₆ y R₇ son ambos H.

3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que uno de R₂ o R₃ es valina, leucina, isoleucina o alanina.

15 4. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R₂ o R₃ es valina.

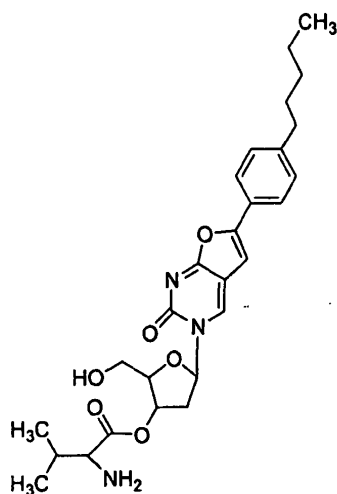
5. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 4, en el que dicha valina es L-valina, D-valina o D,L-valina.

6. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X, Y y Z son preferiblemente todos ellos O.

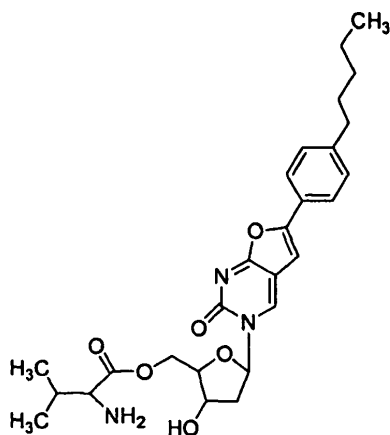
20 7. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R₁ es *n*-alquilo.

8. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7, en el que R₁ es *n*-pentilo o *n*-hexilo.

9. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es:



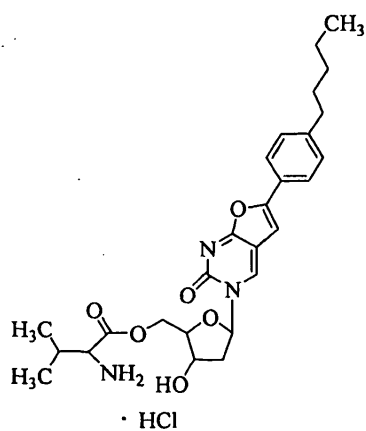
Compuesto 3,



Compuesto 5,

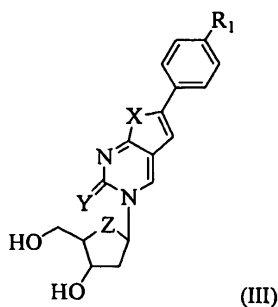
5 o la sal clorhidrato del Compuesto 3 o del Compuesto 5.

10. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es:

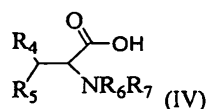


Compuesto 6

10 11. Un procedimiento de síntesis de un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, comprendiendo dicho procedimiento la esterificación de un compuesto de fórmula (III):



con un resto de aminoácido protegido de la fórmula siguiente (IV),



5 en la que R_1 , X, Y y Z son tal como se han definido en la reivindicación 1, y en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 2 y, opcionalmente, después de esto, la reacción del éster resultante con ácido para formar una sal aceptable farmacéuticamente.

12. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 11, en el que R_6 y R_7 son ambos H, y dicho grupo α -amino está protegido durante la reacción de esterificación mediante un grupo de protección 3,9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc).

10 13. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que dicha esterificación se lleva a cabo bajo las condiciones de Mitsunobu.

14. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que comprende además el tratamiento del éster con una solución de HCl para formar la sal clorhidrato.

15 15. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que R_1 es *n*-pentilo o *n*-hexilo, X, Y y Z son todos ellos O, y R_4 y R_5 son ambos metilo.

16. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en la profilaxis o tratamiento de una infección vírica en un cuerpo humano o animal.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente.