

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 804**

51 Int. Cl.:
C07D 473/18 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06769966 .0**
96 Fecha de presentación: **04.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891071**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Ésteres de ciclopropanocarboxilato de aciclovir**

30 Prioridad:
25.05.2005 US 684493 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**BENDER, David, Michael y
MCCARTHY, James, Ray**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 804 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ésteres de ciclopropanocarboxilato de aciclovir

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, composiciones farmacéuticas de los mismos, procedimientos de uso de los mismos y procedimientos de preparación de los mismos.

5 La patente US No. 4.199.574 describe ciertas purinas sustituidas que incluyen 9-(2-hidroxietoximetil)guanina, conocida también como aciclovir, que son útiles para tratar infecciones virales. El aciclovir posee poca solubilidad en agua, lo que puede limitar la formulación del fármaco en preparaciones farmacéuticas acuosas, en las que se desea una solución. También, el aciclovir presenta mala absorción en el tracto gastrointestinal, después de la administración oral en ratas y seres humanos. Dicha baja biodisponibilidad requiere la administración de grandes dosis de fármaco para conseguir y
10 mantener niveles anti-virales eficaces en el plasma.

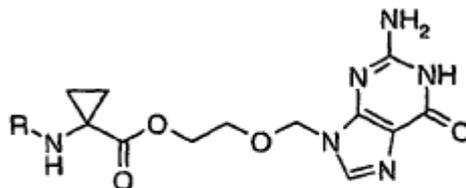
La patente US No. 4.548.819 describe ciertos ésteres de mono-péptidos de aciclovir que son útiles en el tratamiento de infecciones virales. Se divulgan ésteres de alanina y glicina que muestran una solubilidad en agua mejorada en comparación con el aciclovir.

15 La patente US No. 4.957.924 describe un determinado éster de mono-péptido de aciclovir, 2(2-amino-1,6-dididro-6-oxo-9H (purin-9-il) metoxi) etil L-valinato, conocido también como valaciclovir, que muestra un incremento en la absorción desde el intestino en comparación con aciclovir y los ésteres de alanina y glicina de aciclovir.

Colla et al, J Med. Chem., 26, 602-604 (1983) describe ciertos ésteres de aciclovir con actividad antiviral. Los ésteres de glicina y alanina de aciclovir son fácilmente hidrolizados a pH 7,4, lo que sugiere que la actividad antiviral es debida a la liberación del compuesto original, el aciclovir.

20 Anand et al, Curr. Eye Res., 26, 151-163 (2003) describe ciertas limitaciones de aciclovir y valaciclovir en el tratamiento de infecciones oculares por herpes. El aciclovir está limitado en el tratamiento de queratitis por herpes simple, en parte debido a la pobre permeabilidad corneal. El valaciclovir mostró una permeabilidad corneal mejorada en comparación con el aciclovir. Sin embargo, el valaciclovir mostró una pobre estabilidad en solución acuosa. La pobre estabilidad del valaciclovir lo convierte en insatisfactorio para una solución oftálmica. Ciertos ésteres de dipéptido de aciclovir mostraron
25 una estabilidad en solución mejorada a un pH determinado en comparación con el valaciclovir.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

en la que R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄.

35 Dichos compuestos son ciertos ésteres de monopéptido, ésteres de ciclopropanocarboxilato de aciclovir, que poseen una estabilidad inesperada.

La presente invención proporciona también una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona también una nueva composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula I como un medicamento.

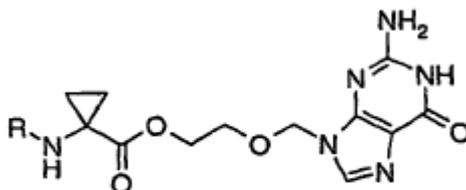
La presente invención proporciona también un uso del compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por virus herpes.

La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

45

a) para un compuesto de Fórmula I

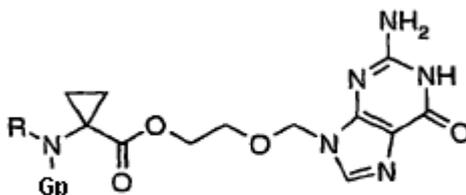
5



I

en la que R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄ que desprotege un compuesto de Fórmula II

10

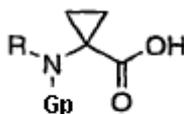


II

15

b) para un compuesto de Fórmula II en el que Gp es un grupo protector de amina que acila el compuesto de aciclovir con un compuesto de Fórmula III

20



III

en la que R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄, y Gp es un grupo protector de amina.

25

Antes de describir, con mayor detalle, la presente invención, se entiende que la invención, en su sentido más amplio, no está limitada a las realizaciones particulares descritas en la presente memoria, ya que las variaciones de las realizaciones particulares, descritas en la presente memoria, están incluidas en el alcance de la invención reivindicada.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos y las expresiones siguientes tienen los significados indicados.

La expresión "alquilo C₁ - C₄" se refiere a una cadena alquilo, lineal o ramificada, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, etc.

30

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición que existe en conjunción con la porción ácida o básica de un compuesto de Fórmula I. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables indicadas en HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, ELECTION AND USE, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002, que son conocidas por la persona con conocimientos en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables, de naturaleza de adición de ácido, se forman cuando un compuesto de Fórmula I y los compuestos intermedios descritos en la presente memoria, que contienen una funcionalidad básica, se hacen reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables, empleados normalmente para formar dichas sales de adición de ácido, incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables, de naturaleza de adición de base, se forman cuando un compuesto de Fórmula I y los compuestos intermedios descritos en la presente memoria, que contienen una funcionalidad ácida, se hacen reaccionar con una base farmacéuticamente aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables, empleadas normalmente para formar sales de adición de base, incluyen bases orgánicas e inorgánicas.

40

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, otras sales están incluidas en la invención. Las mismas pueden

servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, que está infectado con el virus del herpes. Un ser humano es un mamífero preferente dentro del alcance del significado del término. También se entiende que un mamífero puede presentar una susceptibilidad y una gravedad de la infección variables.

10 Se reconoce también que una persona con conocimientos en la materia puede influir sobre una infección por virus del herpes tratando un paciente actualmente infectado con el virus y que muestra síntomas o tratando, de manera profiláctica, a un paciente infectado que presenta riesgo de un brote sintomático futuro, con una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I. De esta manera, los términos "tratamiento" y "tratar" pretenden hacer referencia a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, obstaculización, control o detención de la progresión de la infección por el virus del herpes y/o los síntomas de la misma, pero no indica, necesariamente, una eliminación total de todos los síntomas o la infección, y pretende incluir el tratamiento profiláctico de los mismos.

15 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" de un compuesto de Fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosis que es efectiva en el tratamiento de una infección por el virus del herpes descrita en la presente memoria.

20 El diagnosticador tratante, como persona con conocimientos en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad efectiva mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad efectiva de la dosis de un compuesto de Fórmula I, el diagnosticador tratante tiene en cuenta una serie de factores, incluyendo, pero no limitándose a, el compuesto de Fórmula I a administrar; la co-administración de otros agentes antivirales, si se usan; la especie de mamífero, su tamaño, edad y salud general; el virus infeccioso específico, el grado de implicación o de gravedad de la infección; la respuesta del paciente individual; el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

25 Se espera que una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I varíe desde aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. Las cantidades preferentes pueden ser determinadas por una persona con conocimientos en la materia.

30 La expresión "grupo protector o Gp," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger o bloquear grupos funcionales contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. En el caso de un grupo funcional amino, el grupo protector adecuado usado dependerá de las condiciones que se emplearán en las subsiguientes etapas de reacción, en las que se requiere protección. Los grupos protectores de amino que se usan normalmente se divulgan en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, T.W. Greene y P.G.M. Wuts 3^a Ed. (John Wiley & Sons, New York (1999)). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos acilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc.; grupos sulfonilo, tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, etc, grupos formadores de carbamato, tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, etc.; grupos alquilo sustituidos, tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo, etc.; y grupos sililo tales como trimetilsililo, etc. Los grupos protectores de amino, adecuados, preferentes son acetilo, metiloxicarbonilo, benzoilo, pivaloilo, aliloxicarbonilo, t-butilacetilo, bencilo y benciloxicarbonilo (Cbz), siendo más preferente t-butiloxicarbonilo (Boc).

40 Como con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, algunos grupos son preferentes en su aplicación de uso final. Un compuesto de Fórmula I, en la que R es metilo o etilo, es preferente. Un compuesto de Fórmula I, en la que R es hidrógeno, es más preferente.

Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Aunque todos los enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, están contemplados en la presente invención, las realizaciones preferentes son enantiómeros individuales y diastereoisómeros individuales.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y la naturaleza de los cuales vienen determinadas por las propiedades químicas y de solubilidad, incluyendo estabilidad, del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y administrados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, para facilitar la cristalización, solubilidad aumentada, etc.

De esta manera, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de Fórmula I puede ser administrado por cualquier vía apropiada para la afección bajo tratamiento. Por

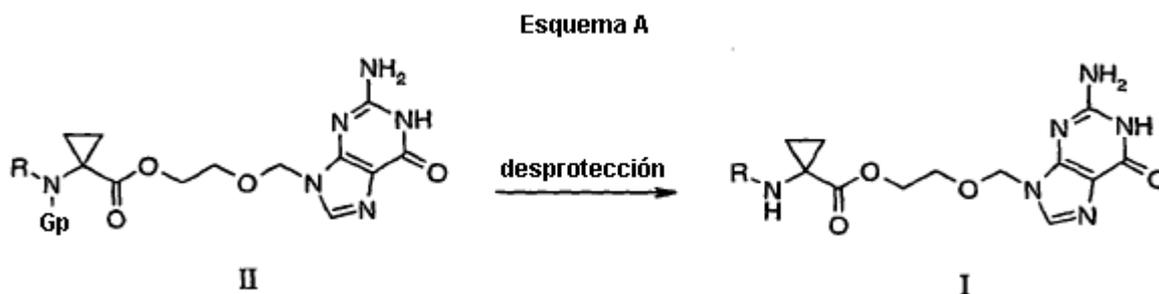
ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede ser administrado oralmente, mediante inhalación, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, intranasalmente, rectalmente, ocularmente, tópicamente, sublingualmente, bucalmente, etc. La administración oral o tópica es preferente, generalmente, para el tratamiento de una infección por el virus del herpes, tal como se describe en la presente memoria. La administración ocular es preferente para el tratamiento de queratitis por herpes simple.

Una persona con conocimientos en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección a tratar, la etapa del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes (REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19ª Edición, Mack Publishing Co. (1995)).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preparadas en una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El portador o excipiente puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que puede servir como un portador o medio para el ingrediente activo. Los portadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede ser adaptada para uso oral, mediante inhalación, parenteral o tópico y puede ser administrada al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones, etc.

Un compuesto de la presente invención puede ser realizado mediante un procedimiento, que es análogo a un procedimiento conocido en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos, o mediante un nuevo procedimiento descrito en la presente memoria. Dichos procedimientos útiles para la fabricación de un compuesto de Fórmula I, tal como se define más adelante, se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos siguientes, en los que, a menos que se especifique lo contrario, los significados de los radicales genéricos son tal como se han definido anteriormente. Las técnicas y los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

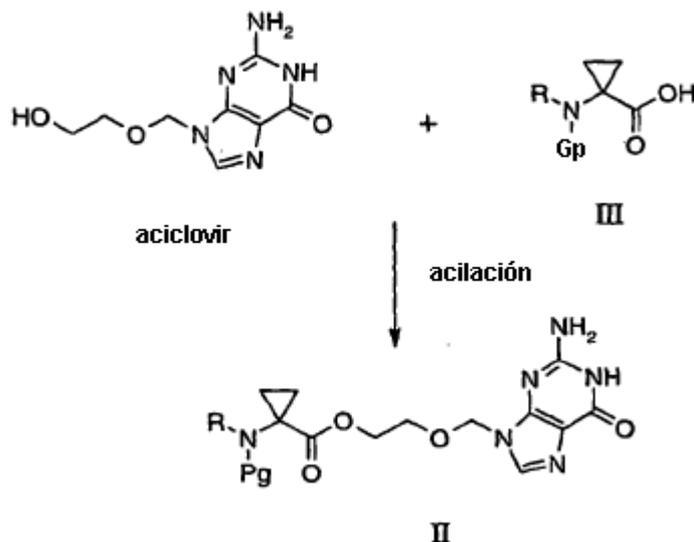
En general, un compuesto de Fórmula I puede ser preparado a partir de un compuesto de Fórmula II, en la que Gp representa un grupo protector de amino adecuado (Esquema A).



Más específicamente, un compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con reactivos adecuados, para eliminar el grupo protector sin afectar negativamente a la molécula. Las condiciones usadas para eliminar un grupo protector dependen de la naturaleza química del grupo, así como de otros grupos funcionales del compuesto, y están dentro del conocimiento de la persona con conocimientos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, en la que Gp es t-butiloxicarbonilo, se hace reaccionar en un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado, tal como cloruro de metileno, para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

En general, un compuesto de Fórmula II, en la que Gp es un grupo protector de amino, puede ser preparado a partir de aciclovir y un compuesto de Fórmula III, en la que Gp representa un grupo protector de amino adecuado (Esquema B).

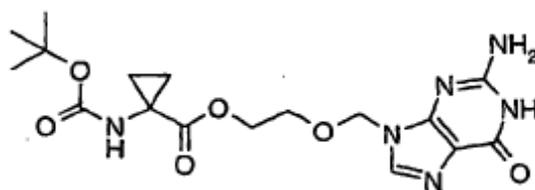
Esquema B



15 Más específicamente, el aciclovir es combinado con un compuesto de Fórmula III bajo condiciones de reacción de acilación. Por ejemplo, las reacciones de acilación para transferir un compuesto de Fórmula III abarcan una reacción de formación de éster similar a las que se realizan convencionalmente en la técnica, y también pueden ser usados los procedimientos sintéticos usados en la misma. Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acoplamiento bien conocidos, tales como carbodiimidas, con o sin el uso de aditivos bien conocidos, tales como N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, etc., para facilitar la formación de éster. La reacción puede realizarse también en presencia de una base, tal como trietilamina. La reacción es realizada, de manera conveniente, en un solvente aprótico inerte, tal como piridina, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc.

Preparación 1

Preparación de éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico



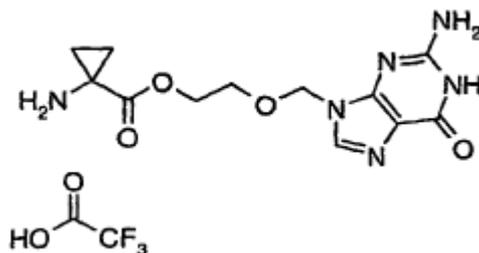
30 Combinar aciclovir (0,50 g, 2,22 mmol) con ácido t-Boc-aminociclopropil carboxílico (0,58 g, 2,89 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,64 g, 3,33 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL). Añadir trietilamina (0,31 g, 3,11 mmol) y agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante la noche. Enfriar a 0°C y añadir 10 mL de una solución 0,3 M de ácido clorhídrico para precipitar un sólido blanco. Recoger mediante filtración en vacío y lavar con éter. El sólido resultante es recristalizado a partir de isopropanol para proporcionar un producto como un sólido blanco. Rendimiento: 93,7% MS (LC-MS): 409,3 (M+1). MS (LC-MS): 407,3 (M-1)

¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 0,97 (s, 2H); 1,23-1,24 (d, 2H); 1,33 (s, 9H); 3,60 (s, 2H); 4,07 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 6,50 (s, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 10,65 (s, 1H)

Ejemplo 1

40 Preparación de sal de ácido trifluoroacético de éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

5



10

Suspender éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (0,20 g, 0,49 mmol) de la Preparación 1 en cloruro de metileno (2 mL) y agitar a temperatura ambiente. Añadir, gota a gota, ácido trifluoroacético (2 mL) y continuar agitando. La suspensión se disuelve para proporcionar una solución clara. Concentrar bajo vacío hasta la sequedad. Triturar varias veces con acetato de etilo para aislar un sólido blanco. Rendimiento: 67,7% MS (ES+): 309,2 (M+1) MS (ES-): 307,2 (M-1)

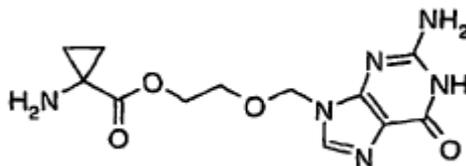
15

¹H RMN (d₆-DMSO): δ 0,84-1,30 (m, 4H), 3,65 (t, 2H); 4,21 (t, 2H); 5,33 (s, 2H); 6,49 (s, 2H); 7,82 (s, 1H); 8,64 (s, 2H); 10,66 (s, 1H)

Ejemplo 2

Preparación de éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico.

20



25

Disolver sal de ácido trifluoroacético de éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (0,02 g, 0,05 mmol) del Ejemplo 1 en 1 mL de metanol. Aplicar esta solución a una columna de Varian Mega Bond Elute[®] SCX de 1 g (Parte Varian N° 170532) pre-lavada varias veces con metanol. Lavar la columna con 10 mL de metanol, a continuación, eluir el compuesto con 15 mL de una solución 2 M de amoníaco en metanol. Concentrar en vacío para obtener la base libre deseada, como un sólido blanco. MS (ES+): 309,2 (M+1)

30

¹H RMN (d₆-DMSO): δ 0,78 (q, 2H); 1,01 (q, 2H); 2,18 (s, 2H); 3,62 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 6,47 (s, 2H); 7,79 (s, 1H)

La presente invención proporciona ésteres de ciclopropanocarboxilato de aciclovir, un compuesto de Fórmula I, con una inesperada estabilidad en condiciones ácidas y básicas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, en la que R es hidrógeno, muestra una mayor vida media en comparación con valaciclovir, cuando es incubado en solución acuosa a un pH de 6,8 ó 10 (Tabla A). Esta inesperada estabilidad proporciona una ventaja cuando se formula una composición farmacéutica que comprende un portador acuoso, tal como es el caso de una solución oftálmica.

35

Ejemplo A

La estabilidad hidrolítica del valaciclovir y de la sal de ácido trifluoroacético de éter de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico.

40

Muestras de ensayo de ácido valaciclovir y la sal de ácido trifluoroacético de éter de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 1) son disueltas en soluciones tampón de pH conocido, a una concentración de 100 mcg/mL. Las muestras de compuesto son preparadas en 0,1 N de ácido clorhídrico para pH 1 y tampón basado en fosfato para pH 2, 4, 6, 8 y 10. La estabilidad es valorada, de manera conveniente, usando una técnica de HPLC semi-automática. Las muestras de compuesto son cargadas en un muestreador automático de HPLC, y son incubadas a 40°C. Las muestras son inyectadas, repetidamente, en la HPLC, a intervalos de tiempo específicos. El área del pico de las muestras de compuesto es supervisada mediante la detección de UV.

Procedimiento HPLC

5 El sistema HPLC consiste en un auto-inyector Agilent® 1100, una bomba, un desgasificador y un detector de UV. Se usa una columna Waters® Atlántis dC-18 (3 micrómetros, 150 x 4,6 mm I.D.) para separar los productos de degradación de la muestra de compuesto. Se usa un sistema isocrático, de fase inversa, que usa detección de luz ultravioleta, para supervisar las áreas de los picos de la muestra de compuesto, durante un periodo de 24 horas. La composición de la fase móvil es del 5% de acetonitrilo y del 95% de agua con un 0,1% de ácido trifluoroacético añadido a la mezcla. La velocidad de flujo es de 1,5 mL/min. La temperatura de la columna es de 30 grados Celsius y el volumen de inyección es de 10 µL. El detector de UV se establece en 256nm y el tiempo de ejecución fue de 9 minutos. Los puntos temporales son analizados cada 2 horas, para cada tampón, mientras se incuban a 40 grados Celsius, mediante el muestreador automático controlado por termostato.

Cálculo de vida media

15 El área del pico de la muestra de compuesto es supervisada durante un periodo de 24 horas, a intervalos de 2 horas. El área del pico de la muestra de compuesto es representada en función del tiempo, para cada uno de los tampones ensayados. Se usa un cálculo de primer orden para determinar la constante de velocidad para cada tampón, en base a la pérdida de área del pico con el tiempo. La vida media, en horas, es calculada dividiendo 0,693 por la constante de velocidad (k). $t_{1/2} (h) = 0,693/k$.

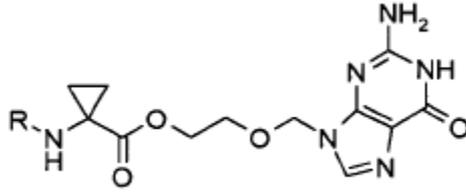
Tabla A

t _{1/2} (hr) a 40°C						
Muestra	pH = 1	pH = 2	pH = 4	pH = 6	pH = 8	pH = 10
Valaciclovir	>300	>300	>300	69,7	7,8	6,8
Ejemplo 1	>300	>300	>300	>300	90,1	23,8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I

5



I

10 en la que

R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en la que R es hidrógeno.

15

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en sal de ácido fluoroacético de éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino ciclopropanocarboxílico y éster de 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-etil de ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso como un medicamento.

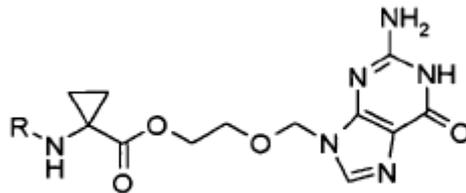
20

6. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por virus del herpes.

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, que comprende:

a) para un compuesto de Fórmula I

25

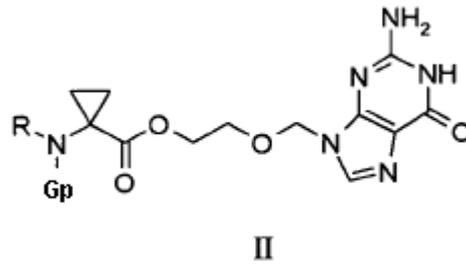


I

30

en la que R es hidrógeno o un alquilo C₁ - C₄ que desprotege un compuesto de Fórmula II

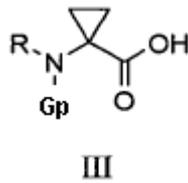
5



en la que R es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄, y Gp es un grupo protector de amino; y

10

b) para un compuesto de Fórmula II, en la que Gp es un grupo protector de amino que acila el compuesto aciclovir con un compuesto de Fórmula III



15

en la que Gp es un grupo protector de amino