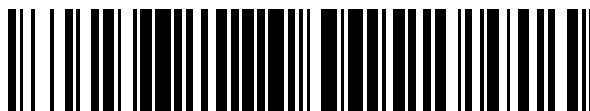


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 930**

51 Int. Cl.:
A01N 43/78 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 307/20 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07873546 .1**
96 Fecha de presentación: **16.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2076132**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **Sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y procedimientos e preparación**

30 Prioridad:
17.10.2006 US 852002 P
05.02.2007 US 899405 P
02.08.2007 US 953597 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

73 Titular/es:
ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3115 MERRYFIELD ROW
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:
KUCERA, DAVID;
HALEY, GREGORY, J.;
RUEDEN, ERIK, J.;
WANG, TINGMAN;
VIERTELHAUS, MARTIN y
BLATTER, FRITZ

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 390 930 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

Sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y procedimientos de preparación

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

5 La presente divulgación se refiere a la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y a su uso en el tratamiento de afecciones tales como infecciones víricas, tumores y cáncer. Se dan a conocer también un procedimiento para preparar la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y procedimientos para producir
10 compuestos de furanosa que son intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticos tales como la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y similares.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

15 Los análogos de nucleósidos son una clase importante de compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, los análogos de nucleósidos se han usado en el tratamiento de cánceres e infecciones víricas. Después de entrar en una célula, los análogos de nucleósidos frecuentemente se fosforilan mediante rutas nativas de nucleósidos en que los análogos se fosforilan a los correspondientes mono-, di- y trifosfatos. Entre otros destinos intracelulares, los análogos de nucleósidos trifosforilados a menudo sirven como sustratos para ADN o ARN polimerasas y se incorporan al ADN y/o ARN. Cuando los análogos de nucleósidos trifosforilados son inhibidores fuertes de polimerasa, pueden inducir la terminación prematura de la molécula de ácido nucleico naciente. Cuando los análogos
20 de nucleósidos trifosforilados se incorporan a replicaciones o transcripciones de ácido nucleico, pueden dar como resultado la expresión génica o la perturbación de la función.

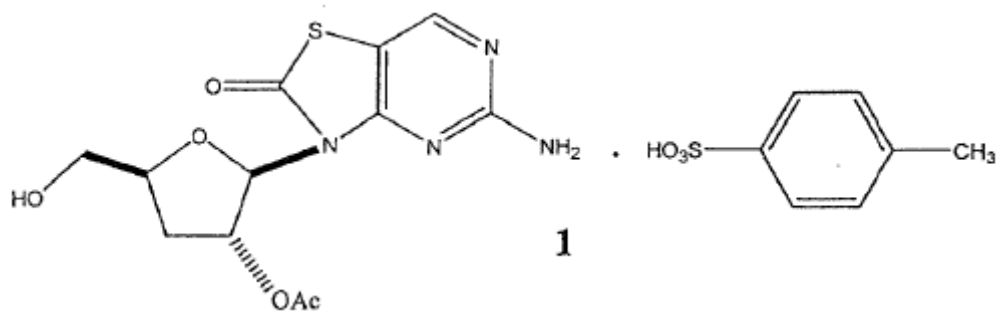
Algunos análogos de nucleósidos pueden ser eficaces debido a su capacidad de inhibir la adenosina cinasa. La adenosina cinasa cataliza la fosforilación de adenosina a 5'-monofosfato de adenosina (AMP). La inhibición de la adenosina cinasa puede aumentar eficazmente el nivel extracelular de adenosina en seres humanos y servir así como
25 tratamiento de afecciones isquémicas tales como apoplejía, inflamación, artritis, convulsiones y epilepsia.

En las últimas décadas, se han observado esfuerzos significativos dedicados a explorar los usos terapéuticos de los análogos de nucleósidos. Por ejemplo, se dan a conocer ciertos nucleósidos de pirimido[4,5-d]pirimidina en la patente de EE.UU. n° 5.041.542 de Robins *et al.* por ser eficaces en el tratamiento contra L1210 en ratones BDF1. Adicionalmente, se dan a conocer 3-beta-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidinas que demuestran una inmunoadividad
30 significativa, que incluye proliferación de células de bazo murinas y actividad *in vivo* contra el virus del bosque Semliki, en las patentes de EE.UU. n° 5.041.426 y 4.880.784 de Robins *et al.* Una serie de publicaciones han descrito también derivados no glucosilados del resto tiazolo[4,5-d]pirimidina. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.994.321 y 5.446.045; Revankar *et al.*, *J. HET. CHEM.*, 30, 1341-49 (1993); Lewis *et al.*, *J. HET. CHEM.*, 32, 547-56 (1995).

35 Se ha mostrado que los compuestos de 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos tienen actividad inmunomoduladora. La preparación y utilidad de esta clase de compuestos se discute en la publicación de solicitud de EE.UU. n° US2006/0160830 (solicitud de EE.UU. n° 11/304.691), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. Esta solicitud describe la síntesis del compuesto base libre de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona. La pureza de este compuesto puede variar basándose en los procedimientos de purificación debido a la naturaleza amorfa de la base libre. La purificación adecuada de la base
40 libre puede estar limitada por el uso de ciertos disolventes que no son aceptables para consumo humano. Además, la forma amorfa (base libre) de este compuesto tiende a ser higroscópica, lo que hace al compuesto susceptible de hidrólisis. Por consiguiente, es deseable para aplicaciones farmacéuticas un procedimiento para producir una forma cristalina de este compuesto con alta pureza y estabilidad que tenga bajas cantidades de disolvente no tóxico.

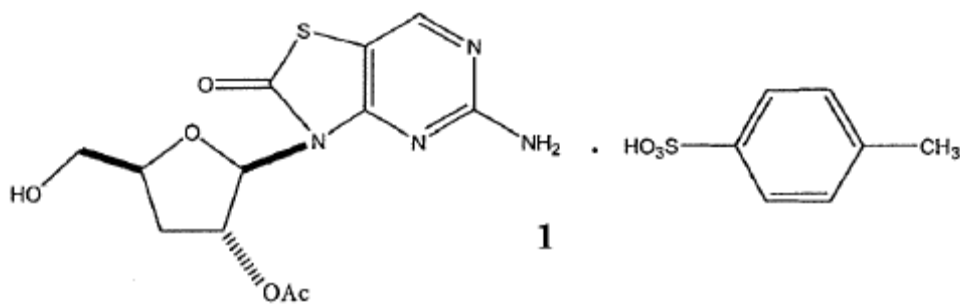
SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

45 La divulgación está dirigida a la forma cristalina de sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona, mostrada a continuación en la fórmula (1), y a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal.



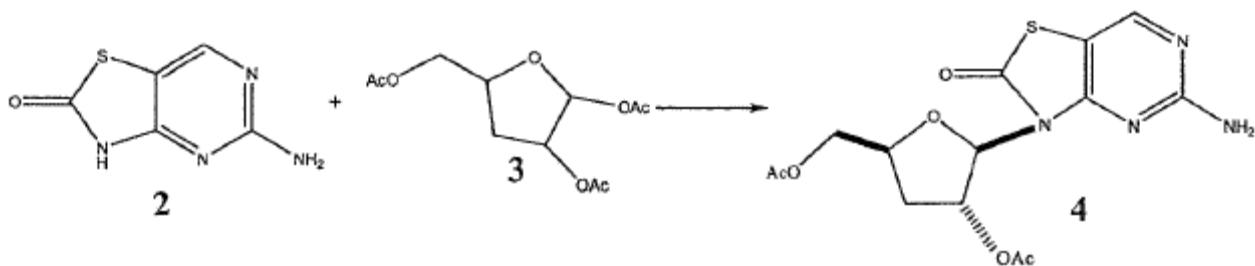
5 El compuesto de fórmula 1 se usa para tratar o prevenir enfermedades. Por ejemplo, se usa un compuesto de fórmula 1 para tratar o prevenir el inicio y/o la progresión de tumores o cánceres o para tratar o prevenir una infección por virus que incluyen virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C. El compuesto de fórmula 1 se usa también para modular la actividad de citocinas inmunitarias.

En otra realización, la presente divulgación se dirige a un procedimiento para preparar la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1)

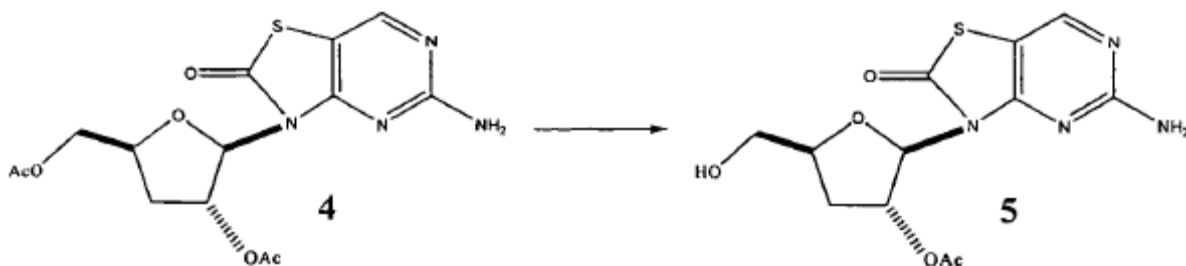


El procedimiento comprende las etapas de:

10 (i) acoplar 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa (3), formando un compuesto de fórmula (4)



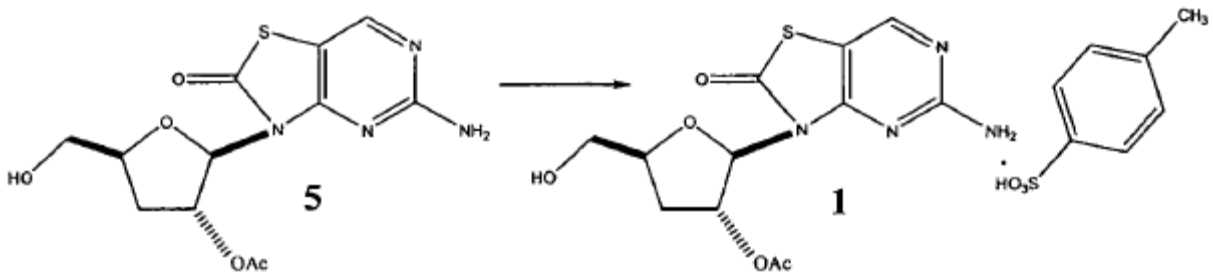
(ii) escindir selectivamente el 5'-acetato del compuesto de fórmula (4), formando 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5)



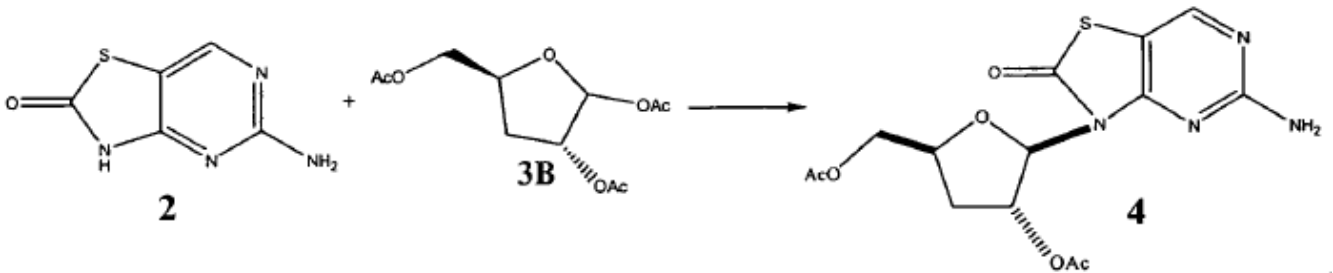
15

; y

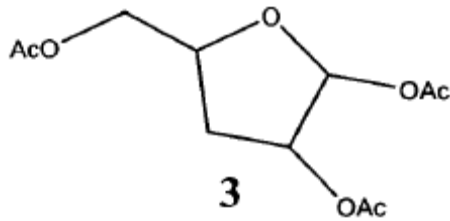
(iii) hacer reaccionar la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) con ácido p-toluensulfónico, formando la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1)



En otra realización, la etapa (i) comprende acoplar 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa de fórmula (3B) formando un compuesto de fórmula (4)

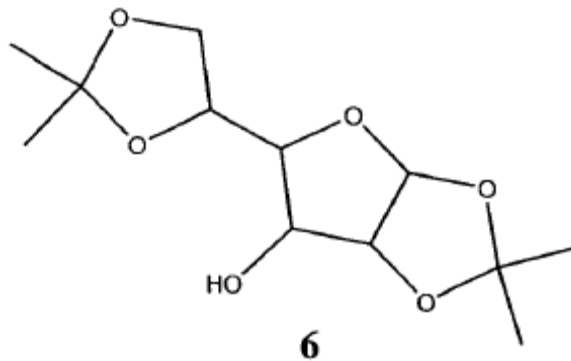


- 5 Otra realización está orientada a procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (3) que es útil como intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (1).



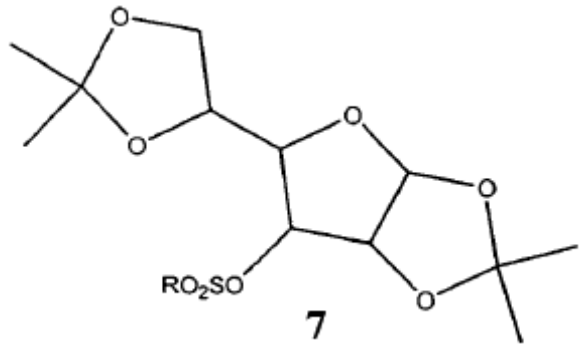
El procedimiento comprende:

- (i) sulfonar un compuesto de fórmula (6) con un agente sulfonante en presencia de una base,



10

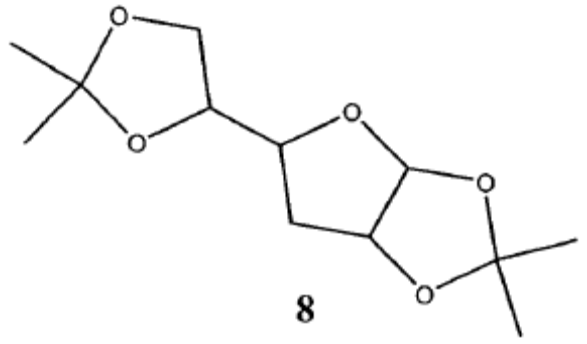
formando un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7)



;

en la que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

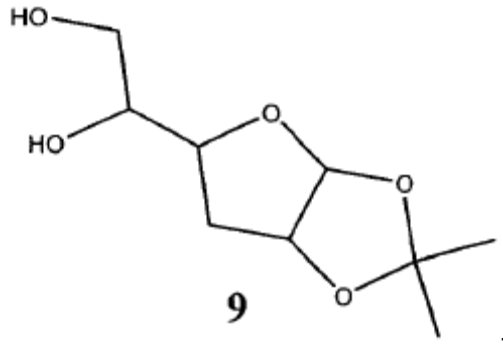
- (ii) reducir el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7) con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8)



;

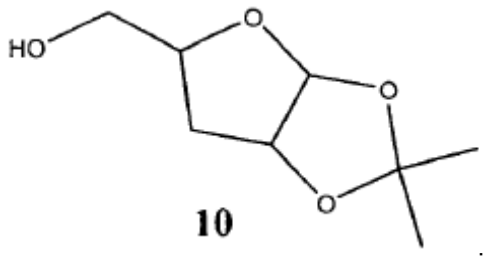
5

- (iii) hidrolizar el compuesto de fórmula (8) con un ácido, formando un compuesto de fórmula (9)



;

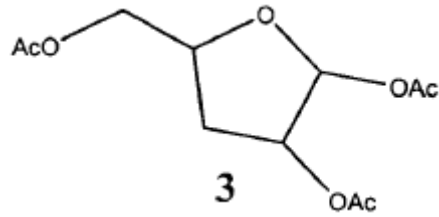
- (iv) oxidar el compuesto de fórmula (9) con un agente oxidante, seguido de reducción con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (10)



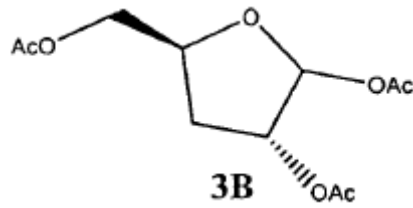
; y

10

- (v) acetilar el compuesto de fórmula (10) con un agente acetilante en presencia de un catalizador ácido, formando el compuesto de fórmula (3)

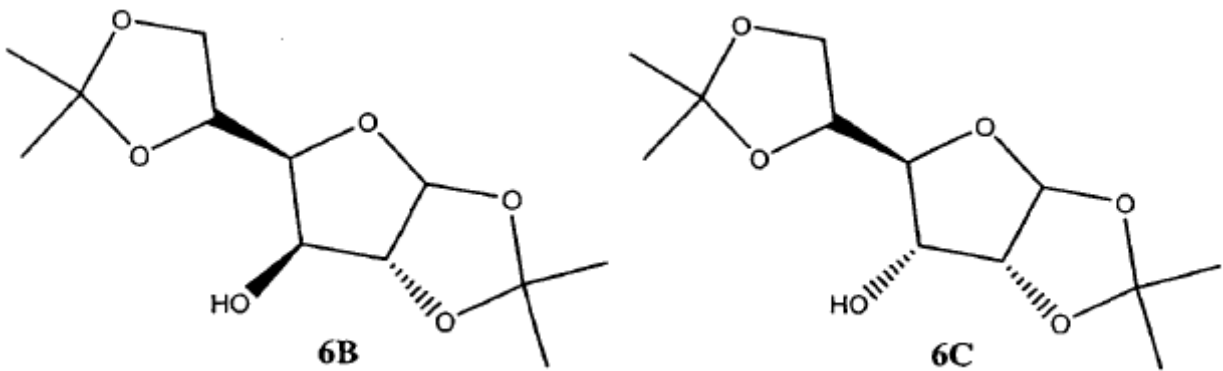


Otra realización de la presente divulgación está orientada a procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (3B) que es útil como intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (1)

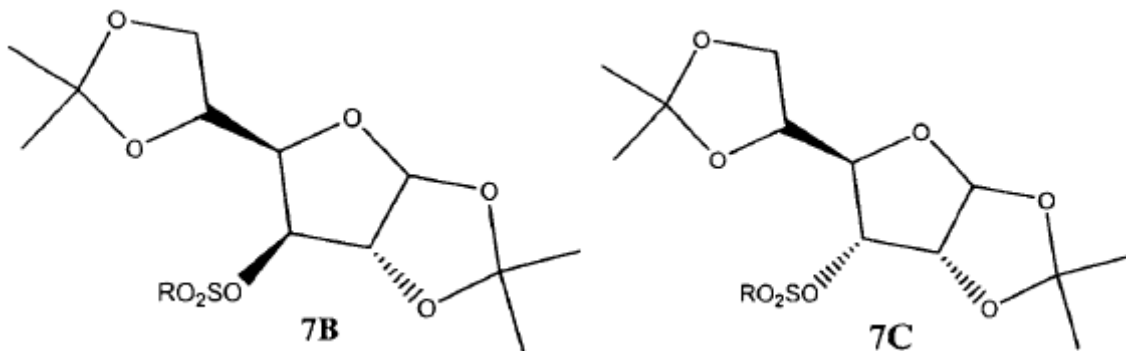


5 El procedimiento comprende:

(i) sulfonar un compuesto de fórmula (6B), fórmula (6C), o mezclas de los mismos con un agente sulfonante en presencia de una base



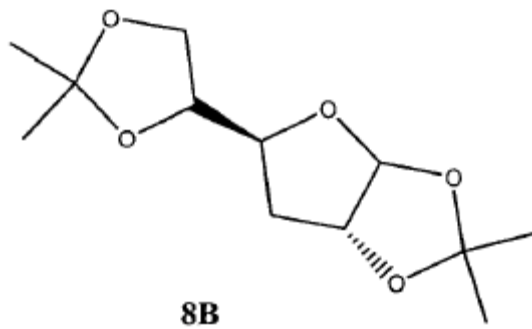
formando un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7B), fórmula (7C) o mezclas de los mismos,



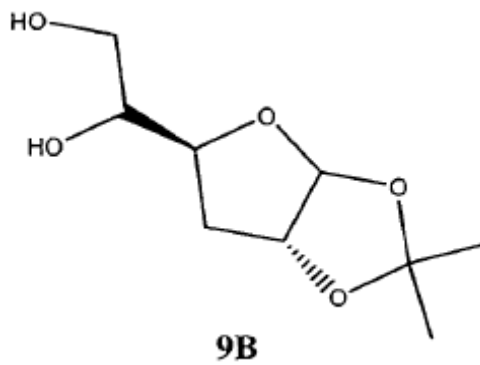
10

en las que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

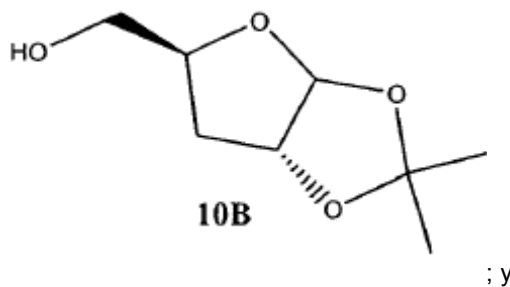
(ii) reducir el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7B), fórmula (7C) o mezclas de los mismos con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8B)



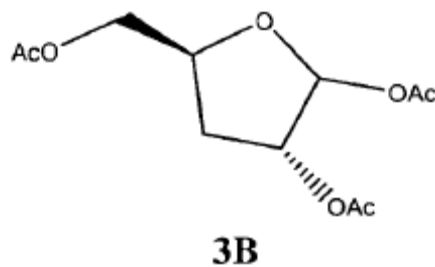
(iii) hidrolizar el compuesto de fórmula (8B) con un ácido, formando un compuesto de fórmula (9B)



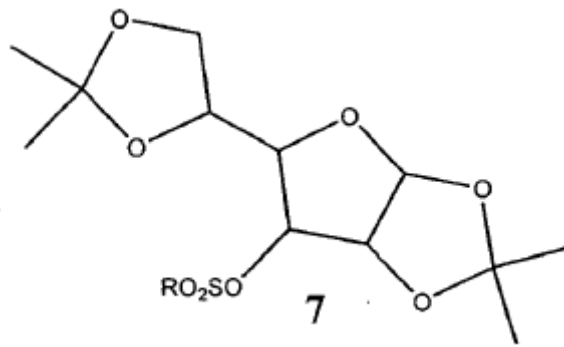
(iv) oxidar el compuesto de fórmula (9B) con un agente oxidante, seguido de reducción con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (10B)



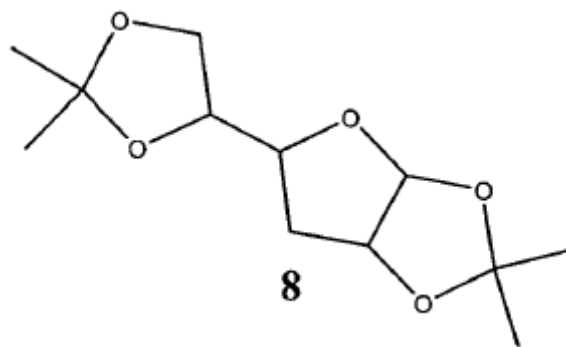
(v) acetilar el compuesto de fórmula (10B) con un agente acetilante en presencia de un catalizador ácido, formando el compuesto de fórmula (3B)



10 En otra realización, la divulgación se refiere a un procedimiento de reducción de un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7)



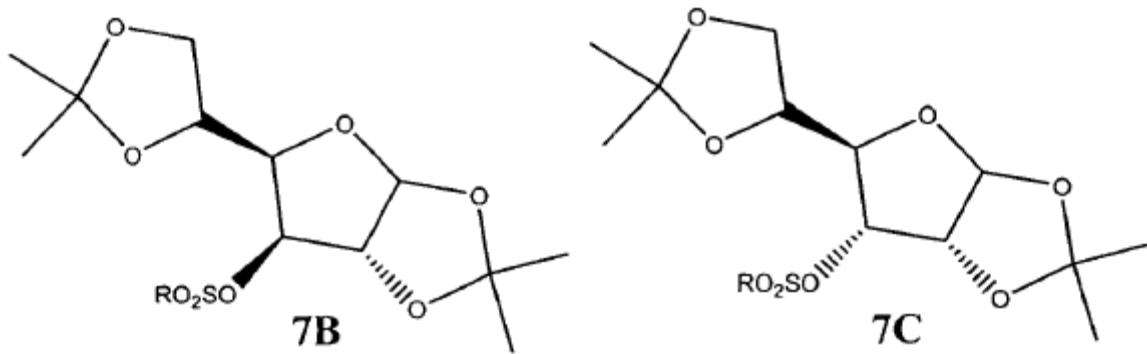
con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8)



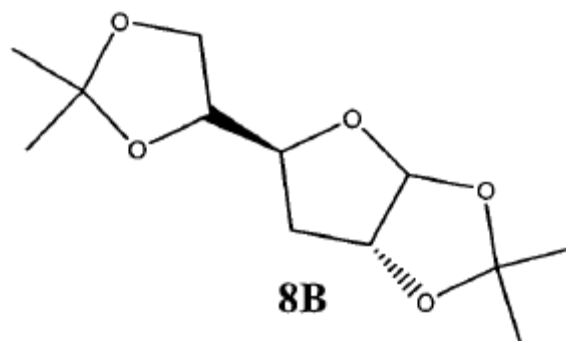
5

en la que R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R es un alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R es CF₃, CH₃ o -C₆H₄CH₃.

En otra realización, la divulgación se refiere a un procedimiento de reducción de un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7B), fórmula (7C) o mezclas de los mismos,



con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8B)



10

en la que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, R es un alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R es CF₃, CH₃ o -C₆H₄CH₃.

5 Los procedimientos de la presente divulgación son apropiados para la producción comercial escalable de los compuestos descritos en la presente memoria. Los procedimientos son operativamente sencillos, robustos y eficaces. En particular, los procedimientos son particularmente útiles para la producción a gran escala de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es un espectro de FT-Raman de un compuesto de fórmula (1).

La Fig. 2 es un patrón de PXRD (difracción de rayos X) de un compuesto de fórmula (1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

El término "comprende" (y sus variaciones gramaticales), como se usa en la presente memoria, se usa en el sentido inclusivo de "tiene" o "incluye" y no en el sentido exclusivo de "consiste solo en". Los términos "un/a" y "el/la", como se usan en la presente memoria, se entiende que engloban el plural así como el singular.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "haluro" designa fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. El término halógeno designa flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos (incluyendo restos fusionados y espirocíclicos y bicíclicos con puente) o una combinación de los restos anteriores. Para que un grupo alquilo tenga restos cíclicos, el grupo debe tener al menos 3 átomos de carbono.

20 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

Los grupos "alquilo" y "arilo" están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de -OH, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, arilalquilo, alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, hidroxilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, alquil C₁-C₆-amina, dialquil C₁-C₆-amina, en los que los grupos alquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

25 El término "Ac" significa acetilo.

Los compuestos de la divulgación pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas variables de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos dichos estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas variables de enantiómeros y/o diastereómeros estén dentro del alcance de la presente divulgación.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "agente oxidante" designa una sustancia o especie que gana electrones en una reacción química y el término "agente reductor" designa una sustancia que pierde electrones en una reacción química.

El término "inmunomodulador" designa los productos naturales o sintéticos capaces de modificar el sistema inmunitario normal o aberrante mediante estimulación o supresión.

35 El término "prevenir" designa la capacidad de un compuesto o composición de la invención de prevenir una enfermedad identificada en la presente memoria en pacientes diagnosticados por tener la enfermedad o que tienen riesgo de desarrollar dicha enfermedad. El término engloba también prevenir la progresión adicional de la enfermedad en pacientes que ya padecen o que tienen síntomas de dicha enfermedad.

40 El término "paciente" o "sujeto" significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, conejillo de Indias, etc.) o un mamífero, preferiblemente un ser humano, incluyendo animales y mamíferos quiméricos y transgénicos.

45 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" designa una cantidad del compuesto de la invención suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o la prevención de la enfermedad, para retardar o minimizar los síntomas asociados a la enfermedad, o para curar o mejorar la enfermedad o infección o las causas de la misma. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico *in vivo*. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término engloba preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o potencia la eficacia terapéutica de o sinergias con otro agente terapéutico.

50 El término "una cantidad profilácticamente eficaz" designa una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para dar como resultado la prevención de la enfermedad, recurrencia o difusión de la enfermedad. Una cantidad profilácticamente eficaz puede designar una cantidad suficiente para prevenir la infección vírica inicial o la recurrencia o difusión de la infección o de una enfermedad asociada a la infección. Usado en relación

con una cantidad de compuesto de la invención, el término engloba preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de o sinergias con otro agente profiláctico o terapéutico.

El término "en combinación" designa el uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente, y de manera que sus efectos respectivos sean aditivos o sinérgicos.

5 El término "tratar" designa:

(i) prevenir que una enfermedad, trastorno o afección ocurra en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que no se ha diagnosticado todavía que la tiene;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, concretamente, detener su desarrollo; y

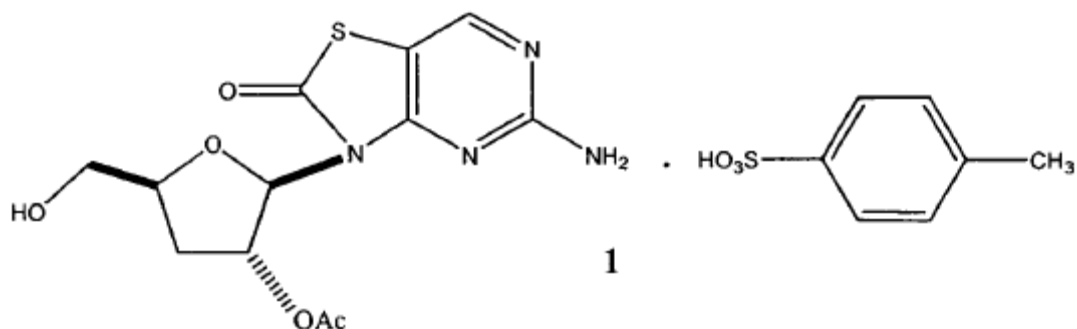
10 (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, o aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección y/o causar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección.

Los términos "R" y "S" indican la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química como se representa.

15 Los compuestos de la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomería. Aunque las fórmulas expuestas en la presente memoria pueden no exhibir expresamente todas las formas tautoméricas posibles, ha de entenderse que se pretende que las fórmulas expuestas en la presente memoria representen cualquier forma tautomérica del compuesto exhibido, y no han de limitarse meramente a una forma de compuesto específica exhibida por los dibujos de la fórmula.

20 Como se entiende generalmente por los especialistas en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (concretamente, un átomo de carbono asimétrico) es aquel que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (concretamente, es enantioméricamente puro) y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es aquel que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que está al menos un 90% exenta de otros enantiómeros o diastereómeros de los compuestos, es decir, una forma que contiene al menos un 90% de un isómero individual (80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d.")), más preferiblemente al menos un 95% (90% de e.e. o d.e.), aún más preferiblemente al menos un 97,5% (95% de e.e. o e.d.) y lo más preferiblemente al menos un 99% (98% de e.e. o e.d.).

25 La sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona se muestra a continuación en la fórmula (1)



30 La base libre de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) es una sustancia amorfa. Antes de la presente invención, la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) no se había recuperado nunca en forma cristalina. Se ha encontrado ahora sorprendentemente de acuerdo con la presente divulgación que, en ciertas condiciones, puede obtenerse una forma cristalina con muy poco disolvente residual a partir de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1). La forma cristalina de la presente invención tiene propiedades ventajosas frente a la forma amorfa de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5). Por ejemplo, está presente menos residuo de disolvente en la sustancia farmacológica definitiva en cualquier forma, tal como en estado disuelto. Además, se efectúa una purificación adicional mediante el proceso de cristalización. Esto da como resultado una mayor estabilidad de la sustancia farmacológica y un manejo más sencillo en la planta de producción.

40 La base libre de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) es una sustancia higroscópica. A partir de la estructura química, se espera que la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) pueda ser muy sensible a la hidrólisis. Se ha encontrado ahora sorprendentemente de acuerdo con la presente divulgación que la forma cristalina de la sal p-toluensulfónica es solo ligeramente higroscópica, teniendo por tanto mejores propiedades de almacenamiento y siendo más fácil de procesar.

Se ha encontrado que la base libre de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) contiene algunas sustancias relacionadas (reacciones secundarias durante la síntesis) y muestra disolventes y agua residuales. El término "esencialmente puro" de acuerdo con la presente invención significa que la suma de las sustancias relacionadas es menor del 1%, preferiblemente menor del 0,75%, más preferiblemente menor del 0,5%, y que los disolventes y agua residuales son menores del 1%, preferiblemente menores del 0,75%, más preferiblemente menores del 0,5% y todavía más preferiblemente menores del 0,25% en peso.

Datos de IR- La Fig. 1 muestra un espectro de FT-Raman del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se caracteriza por las siguientes bandas de IR mayoritarias a 1356, 1130, 804, 498 y 435 cm^{-1} , con bandas medias a 1637, 1602, 1054, 1037, 609 y 530 cm^{-1} .

Datos de rayos X- la Fig. 2 muestra un diagrama de difracción de rayos X del compuesto de fórmula (1). En el diagrama de rayos X, se representa el ángulo de difracción 2-teta en el eje x y se representa la intensidad de pico en el eje y. La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos X se observa a un ángulo de $5,5^\circ \pm 0,3^\circ$, con líneas de menor intensidad a $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $17,9^\circ$, $18,2^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $23,8^\circ$, $24,1^\circ$ y $25,9^\circ \pm 0,3^\circ$.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

El compuesto cristalino de fórmula (1) se usa para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de fórmula (1). Los detalles para preparar composiciones farmacéuticas usando un portador se describen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° 2006/0160830 (solicitud de EE.UU. n° 11/304.691), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria individuales que comprenden un compuesto de fórmula (1), o un hidrato o solvato farmacéutico del mismo, están también englobadas por la divulgación. Las formas de dosificación individuales de la divulgación pueden ser adecuadas para administración oral, mucosal (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación comprenden también típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se contemplan también las formas de dosificación estériles. En una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas englobadas por esta realización incluyen un compuesto de fórmula (1) o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la divulgación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad o una enfermedad relacionada puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estos y otros modos en que las formas de dosificación específicas englobadas por esta divulgación variarán entre sí resultarán fácilmente evidentes para los especialistas en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990). Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda, sobres, trociscos, comprimidos masticables, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, aderezos, cremas, esparadrapos, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales), geles, formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse proporcionando formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más portadores, excipientes o diluyentes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la técnica farmacéutica, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para incorporación a una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la materia incluyendo, pero sin limitación, el modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular puede depender también de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

La divulgación engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo al 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para simular un almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como el tiempo de conservación o estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Carstensen, "Drug Stability: Principles & Practice", 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del

agua sobre una formulación puede ser muy significativo, puesto que comúnmente se encuentran humedad y/o condensación durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la divulgación pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o baja condensación.

- 5 Una composición farmacéutica anhidra debería prepararse y almacenarse de tal modo que se mantuviera su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos por evitar la exposición a agua de tal modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes monodosis (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras.
- 10 La divulgación engloba adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que un ingrediente activo se descompone. Dichos compuestos, que se designan en la presente memoria como "estabilizantes", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.
- 15 Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación, la vía por la que se van a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la divulgación comprenden un compuesto de fórmula (1) o hidrato del mismo que comprende de 0,1 mg a 1500 mg por unidad, proporcionando dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg al día.

Formas de dosificación oral

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas tales como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia bien conocidos por los especialistas en la materia. Véase, en general, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

- 25 Las formas de dosificación oral típicas de la divulgación se preparan combinando el ingrediente o ingredientes activos en mezcla íntima con al menos un excipiente según las técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida o en aerosol orales incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación oral sólida (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

- 30 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos de la farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos, y conformando entonces el producto a la presentación deseada, si es necesario.

- 35 Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

- 40 Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales de la divulgación incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, celulosa acetato, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, los nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

- 45 Los ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en composiciones farmacéuticas de la divulgación está típicamente presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Es un aglutinante específico una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la divulgación para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, deberá usarse para formar las formas de dosificación orales sólidas de la divulgación una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado ni demasiado poco para alterar negativamente la liberación de los ingredientes activos. La cantidad de disgregante usado varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los especialistas en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación incluyen, pero sin limitación, agar agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. En caso de que se usen, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente un 1% en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las que se incorporan.

Formas de dosificación de liberación retardada

Los ingredientes activos de la divulgación pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los especialistas en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria como referencia. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los especialistas en la materia, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los ingredientes activos de la divulgación. La divulgación engloba por tanto formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que estén adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica frente a lo conseguido por sus contrapartidas no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad extendida del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un cumplimiento del paciente aumentado. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para modificar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y pueden modificar por tanto la aparición de efectos secundarios (por ejemplo adversos).

La mayoría de formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo extenso de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a pacientes mediante diversas vías incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o susceptibles de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo para inyecciones farmacéuticamente aceptable (polvos reconstituibles), suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar las formas de dosificación parenteral de la divulgación son bien conocidos por los especialistas en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyecciones USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos dados a conocer en la presente memoria pueden incorporarse también a las formas de dosificación parenteral de la divulgación.

Formas de dosificación transdérmica

Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches “de tipo depósito” o “de tipo matriz” que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de la cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica y tópica englobadas por esta divulgación son bien conocidos por los especialistas en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplique una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos.

Dependiendo del tejido específico a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes, junto con o después del tratamiento con ingredientes activos de la divulgación. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleico y tetrahidrofurfílico; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar hidrosolubles o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, puede ajustarse también para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad, para mejorar el suministro. Pueden añadirse también compuestos tales estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos, de modo que se mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Formas de dosificación tópica

Las formas de dosificación tópicas de la divulgación incluyen, pero sin limitación, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el especialista en la materia. Véanse, por ejemplo, “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); e “Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms”, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985).

Los excipientes adecuados (por ejemplo portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas y tópicas englobadas por esta divulgación son bien conocidos por los especialistas en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplique una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos.

Dependiendo del tejido específico a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con los ingredientes activos de la divulgación. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleico y tetrahidrofurfílico; alquilsulfóxidos

tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar hidrosolubles o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Formas de dosificación mucosal

5 Las formas de dosificación mucosal de la divulgación incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles u otras formas conocidas por el especialista en la materia. Véanse, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) e "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos en la cavidad oral pueden formularse como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un portador. En otra realización, el aerosol está exento de portador.

10 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse también directamente al pulmón mediante inhalación. Para administración por inhalación, se suministra convenientemente un compuesto de fórmula (1) al pulmón mediante una serie de diferentes dispositivos. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medida ("IDM") que utiliza tanques que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, 15 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, para suministrar un compuesto de fórmula (1) directamente al pulmón. Los dispositivos IDM están disponibles en una serie de suministradores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

20 Como alternativa, puede usarse un dispositivo inhalador de polvo seco (IPS) para administrar un compuesto de fórmula (1) al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que se incorpora a la presente memoria como referencia. Los dispositivos IPS usan típicamente un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un envase, que puede inhalarse entonces por el paciente. Los dispositivos IPS son también bien conocidos en la materia y pueden adquirirse en una serie de vendedores que incluye, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Es una variación popular el sistema IPS de dosis múltiple ("IPSDM"), que permite el suministro de más de una 25 dosis terapéutica. Los dispositivos IPSDM están disponibles en compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

30 Otro tipo de dispositivo que puede usarse para suministrar un compuesto de fórmula (1) al pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización líquida usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco líquidas, que pueden inhalarse entonces directamente al pulmón.

35 En una realización, se usa un dispositivo nebulizador para suministrar un compuesto de fórmula (1) al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones farmacológicas líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle *et al.*, British J. Cancer, 1999, 80, Supl. 2, 96, que se incorpora a la presente memoria como referencia). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véanse Armer *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.954.047, van der Linden *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.950.619, van der Linden *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.970.974, que se incorporan a la presente memoria como referencia), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

40 En una realización, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar compuestos de fórmula (1) al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármaco líquidas (véanse, por ejemplo, Noakes *et al.*, patente de EE.UU. nº 4.765.539, Coffee, patente de EE.UU. nº 4.962.885, Coffee, solicitud PCT, WO 94/12285; Coffee, solicitud PCT, WO 94/14543; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26234, Coffee, solicitud PCT, WO 95/26235, Coffee, solicitud PCT, WO 95/32807, que se incorporan a la presente memoria como referencia). Las propiedades electroquímicas de una formulación de un compuesto de fórmula 45 (1) pueden ser parámetros importantes para optimizar cuando se suministra este fármaco al pulmón con un dispositivo aerosol EHD, y dicha optimización se efectúa rutinariamente por un especialista en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar más eficazmente fármacos al pulmón que las tecnologías de suministro pulmonar existentes. Serán conocidos otros procedimientos de suministro intrapulmonar de un compuesto de fórmula (1) por el 50 especialista en la materia y están dentro del alcance de la divulgación.

Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos pulverizadores líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un compuesto de fórmula (1) con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el portador farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de un compuesto de fórmula (1). Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Son conocidos otros procedimientos de formulación de soluciones o suspensiones de fármaco líquidas adecuadas para uso en dispositivos de aerosol por los especialistas en la materia (véanse, por ejemplo, Biesalski, patentes de EE.UU. nº 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, que se incorporan a la presente memoria como referencia). Un compuesto de fórmula (1) puede formularse también en composiciones rectales o

vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto de fórmula (1) puede formularse también en forma de preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción extendida pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden usarse para suministrar el compuesto de fórmula (1). Pueden emplearse también ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente al coste de una mayor toxicidad. Un compuesto de fórmula (1) puede suministrarse también en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald *et al.*, Surgery, 1980, 88, 507; Saudek *et al.*, N. Engl. J Med., 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse "Medical Applications of Controlled Release", Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Fla. (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véanse también Levy *et al.*, Science, 1985, 228, 190; During *et al.*, Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard *et al.*, J. Neurosurg., 71, 105 (1989). En aún otra realización, puede disponerse un sistema de liberación controlada en la proximidad de la diana de los compuestos de la divulgación, por ejemplo el pulmón, requiriendo por tanto solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, pág. 115 (1984). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación mucosal englobadas por esta divulgación son bien conocidos por los especialistas en las técnicas farmacéuticas, y dependen del sitio particular en que o del procedimiento particular con que se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, puede ajustarse también para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad, para mejorar el suministro. Pueden añadirse también compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos, de modo que se mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Kits

La divulgación proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden un compuesto de fórmula (1) útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades. En otras realizaciones, la divulgación proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden un compuesto de fórmula (1) útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades y uno o más envases que comprenden un agente terapéutico adicional.

La divulgación proporciona también un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la divulgación. Puede estar opcionalmente asociada con dicho envase o envases una nota en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando dicha nota la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

En una realización, se usa un compuesto de fórmula (1) para tratar o prevenir enfermedades, por ejemplo, para prevenir o tratar infecciones de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, por un virus patogénico, que comprende administrar una cantidad eficaz de una forma cristalina de un compuesto de fórmula (1). En una realización preferida, el virus patogénico es una infección vírica dada a conocer en el documento WO2005/121162, en una realización preferida, es una infección vírica causada por virus de la hepatitis B (HBV) o virus de la hepatitis C (HCV).

Se proporciona también una forma cristalina del compuesto de fórmula (1) para uso en medicina. Se proporciona también el uso de una forma cristalina de la fórmula (1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por un virus, por ejemplo HCV o HBV.

5 Otra realización proporciona el uso de un compuesto cristalino de fórmula (1) para tratar tumores o cánceres en mamíferos. Los tumores o cánceres contemplados para tratar incluyen, pero sin limitación, aquellos causados por virus, y el efecto puede implicar inhibir la transformación de células infectadas por virus a un estado neoplásico, inhibir la difusión de virus de células transformadas a otras células normales y/o detener el crecimiento de células transformadas con virus. El compuesto de la divulgación se espera que sea útil contra un amplio espectro de tumores, incluyendo pero sin limitación carcinomas, sarcomas y leucemias. Se incluyen en dicha clase los carcinomas mamario, de colon, vejiga, 10 pulmón, próstata, estómago y páncreas y leucemias linfoblástica y mieloide.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula (1), o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento agudo o crónico o la prevención de una infección variará, sin embargo, con la naturaleza y gravedad de la infección, y con la vía por la que se administre el ingrediente activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosis, variará también según la enfermedad a tratar, la edad, peso corporal y 15 respuesta del paciente individual. Los regímenes de dosificación adecuados pueden seleccionarse adecuadamente por los especialistas en la materia con la consideración debida de dichos factores.

Los procedimientos de la presente divulgación son particularmente bien adecuados para pacientes humanos. En particular, los procedimientos y dosis de la presente divulgación pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos incluyendo, pero sin limitación, pacientes de cáncer, pacientes infectados con VIH y pacientes con enfermedad 20 inmunodegenerativa. Además, los procedimientos pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos actualmente en estado de remisión. Los procedimientos y dosis de la presente divulgación son también útiles para pacientes que experimentan otros tratamientos antiviricos. Los procedimientos de prevención de la presente divulgación son particularmente útiles para pacientes con riesgo de infección vírica. Estos pacientes incluyen, pero sin limitación, trabajadores sanitarios, por ejemplo, médicos, enfermeras, cuidadores de enfermos terminales; personal militar; 25 profesores; trabajadores de puericultura; pacientes que viajan o viven en localidades extranjeras, en particular localidades del tercer mundo, incluyendo trabajadores de asistencia social, misionarios y diplomáticos extranjeros. Finalmente, los procedimientos y composiciones incluyen el tratamiento de pacientes insensibles o pacientes resistentes a tratamientos tales como resistentes a inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, etc.

Dosis

30 La toxicidad y eficacia de un compuesto de fórmula (1) puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL₅₀/DE₅₀.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación de los compuestos para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la DE₅₀ con toxicidad 35 baja o nula. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el procedimiento de la divulgación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración plasmática en circulación que incluya la CI₅₀ 40 (concretamente, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de los síntomas) determinada en cultivo celular; como alternativa, la dosis de un compuesto de fórmula (1) puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración plasmática en circulación del compuesto que corresponda con la concentración requerida para conseguir una magnitud de respuesta fija. Dicha información puede usarse para 45 determinar más exactamente las dosis útiles en seres humanos. Los niveles plasmáticos pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Los protocolos y composiciones de la divulgación se ensayan preferiblemente *in vitro* y entonces *in vivo*, para obtener la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* que pueden usarse para determinar si está indicada la administración de un protocolo terapéutico específico incluyen 50 ensayos de cultivo *in vitro* en que las células sensibles a los efectos de un compuesto de fórmula (1) se exponen al ligando y se mide la magnitud de la respuesta mediante una técnica apropiada. Se evalúa entonces la valoración de un compuesto de fórmula (1) con respecto a su potencia. Los compuestos para uso en los procedimientos de la divulgación pueden ensayarse en sistemas modelo animales adecuados antes de ensayar en seres humanos incluyendo, pero sin limitación, en ratas, ratones, pollos, vacas, monos, conejos, hámsteres, etc. Los compuestos pueden usarse entonces 55 en los ensayos clínicos apropiados.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula (1) de la divulgación o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento agudo o crónico o la prevención de una infección o afección variará con la naturaleza y gravedad de la infección y la vía mediante la que se administre el ingrediente activo. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, variará también según la enfermedad a tratar, la edad, peso corporal y

respuesta del paciente individual. Los regímenes de dosificación adecuados pueden seleccionarse fácilmente por los especialistas en la materia con la consideración debida de dichos factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico a usar, y del peso y estado del paciente. Las dosis adecuadas pueden predecirse basándose en las medidas *in vitro* anteriormente mencionadas y basándose en estudios animales. En general, la dosis diaria está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 15 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos infectados con virus de la hepatitis C, se administra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día en aproximadamente una a cuatro divisiones al día, preferiblemente de 100 mg a 12 g al día, más preferiblemente de 100 mg a 8000 mg al día.

Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una sola dosis o en dosis igualmente divididas. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada puede administrarse una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana.

En una realización, los compuestos de la divulgación se administran para proporcionar la distribución sistémica del compuesto al paciente. En una realización relacionada, los compuestos de la divulgación se administran para producir un efecto sistémico en el cuerpo.

En otra realización, los compuestos de la divulgación se administran mediante administración oral, mucosal (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica, se administran los compuestos de la divulgación mediante administración mucosal (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica adicional, los compuestos de la divulgación se administran mediante administración oral. En una realización específica adicional, los compuestos de la divulgación no se administran mediante administración oral.

Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes infecciones, como será fácilmente conocido por los especialistas en la materia. De forma similar, las cantidades suficientes para tratar o prevenir dichas infecciones, pero insuficientes para causar o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados a las terapias convencionales, están también englobadas por las cantidades de dosificación y esquemas de frecuencia de dosis anteriormente descritas.

Terapia de combinación

Procedimientos específicos de la divulgación comprenden adicionalmente la administración de un agente terapéutico adicional (concretamente, un agente terapéutico distinto de un compuesto de la divulgación). En ciertas realizaciones de la presente divulgación, los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico distinto. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos y agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivíricos, agentes anticancerosos, agentes inmunomoduladores, interferones α , interferones β , ribavirina, agentes alquilantes, hormonas, citocinas o moduladores de tipo receptor Toll.

El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con antibióticos. Por ejemplo, puede formularse con un macrólido (por ejemplo, tobramicina (Tobi®)), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozilo (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima (Suprax®) o cefadroxilo (Duricef®)), una claritromicina (por ejemplo, claritromicina (Biaxin®)), una eritromicina (por ejemplo, eritromicina (EMycin®)), una penicilina (por ejemplo, penicilina V (V-Cillin K® o Pen Vee K®)) o una quinolona (por ejemplo, ofloxacina (Floxin®), ciprofloxacina (Cipro®) o norfloxacina (Noroxin®)), antibióticos aminoglucosídicos (por ejemplo, apramicina, arbecacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomina), antibióticos de anfenicol (por ejemplo, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (por ejemplo, rifamida y rifampina), carbacefemos (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, biapenem e imipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefozoprán, cefpimizol, cefpiramida y cefpiroma), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefemos (por ejemplo, flomoxef y moxalactama), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina de sodio, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamciclina, yodhidrato de penetamato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabramina, penimepiciclina y fencihicilina de potasio), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprima), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de las mismas (por ejemplo, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina y grepagloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, sulfametoxipirazina de acetilo, bencilsulfamida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina, y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona de sodio y solasulfona), cicloserina, mupirocina, y tuberina.

Un compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse también en combinación con un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina,

prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, monoetanolamina de acetil-leucina, alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, biantautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, tropisetón y mezclas de los mismos.

5 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un antidepresivo. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero sin limitación binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazán, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesima, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, rolciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, butriptilina, 10 clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, *N*-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprán, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, 15 pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero sin limitación, anfotericina B, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, flucitosina, intratecal, miconazol, butoconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, ciclopirox, econazol, haloprogina, 20 naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulvina.

El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios útiles incluyen, pero sin limitación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, 25 ibuprofeno, naproxeno, naproxeno de sodio, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida; antagonistas de leucotrieno incluyendo, pero sin limitación, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, y auranofina; esteroides incluyendo, pero sin limitación, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, 30 betametasona-fosfato de sodio, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, metilprednisolona-succinato de sodio, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona-fosfato de sodio, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona; y otros agentes antiinflamatorios incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzobromarona.

El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con otro agente antivírico. Los agentes antivíricos útiles incluyen, pero sin limitación, inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos y análogos de nucleósidos. Los agentes antivíricos incluyen, pero 40 sin limitación, zidovudina, aciclovir, gangciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viramidina y ribavirina, así como foscamet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, interferones α , interferones β ; adefovir, clevadina, entecavir y pleconarilo.

El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente inmunomodulador. Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, 45 micofenolato de mofetilo, rapamicina (sirolimús), mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloamidas (por ejemplo, leflunamida), moduladores de receptor de linfocitos T y moduladores de receptor de citocina, peptidomiméticos y anticuerpos (por ejemplo, humanos, humanizados, quiméricos), monoclonales, policlonales, fragmentos Fv, ScFv, Fab o F(ab)2 o fragmentos de unión epitópica), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico anticodificantes y triples hélices), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores de receptor de linfocitos T incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-receptor de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cM-T412(Boehringer), IDEC-CE9.1® (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (por ejemplo, un inmunocóncugado ligado con ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales anti- 55 ligando CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Hex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-114 (IDEC)), inmunoglobulina CTLA4 y moduladores de receptor de tipo Toll (TLR). Los ejemplos de moduladores de receptor de citocina incluyen, pero sin limitación, receptores de citocina solubles (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor IL-1 β o un fragmento del mismo y el dominio extracelular de un receptor IL-6 o un fragmento del mismo), citocinas o fragmentos de las mismas (por ejemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF), anticuerpos anti-receptor de citocina (por ejemplo, anticuerpos anti-receptor IFN y anticuerpos anti-

receptor IL-2 (por ejemplo, Zenapax (protein Design Labs)), anticuerpos anti-receptor IL-4, anticuerpos anti-receptor IL-6, anticuerpos anti-receptor IL-10 y anticuerpos anti-receptor IL-12), anticuerpos anticitocinas (por ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).

5 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe enzimas víricas incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de proteasa de HCV tales como BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 o VX-950; e inhibidores de polimerasa NS5B tales como NM107 (y su profármaco NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 o HCV-796.

10 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la polimerasa de HCV tales como aquellos descritos en Wu, Curr. Drug Targets Infect. Disord., 3, 207-19 (2003) o en combinación con compuestos que inhiben la función helicasa del virus tales como los descritos en Bretnier M., *et al.*, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 22, 1531 (2003), o con inhibidores de otras dianas específicas de HCV tales como las descritas en Zhang X., IDrugs, 5(2), 154-8 (2002).

15 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la replicación vírica.

20 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con citocinas. Los ejemplos de citocinas incluyen, pero sin limitación, interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulantes de colonia de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), prolactina e interferón (IFN), por ejemplo, IFN- α e IFN- γ .

25 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con hormonas. Los ejemplos de hormonas incluyen, pero sin limitación, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), hormona de crecimiento (GH), hormona liberadora de hormona de crecimiento, ACTH, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores de liberación hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, opiáceos sintéticos y naturales, hormonas estimulantes de insulina tiroidea y endorfinas.

30 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con interferones β que incluyen, pero sin limitación, interferón β -1a e interferón β -1b.

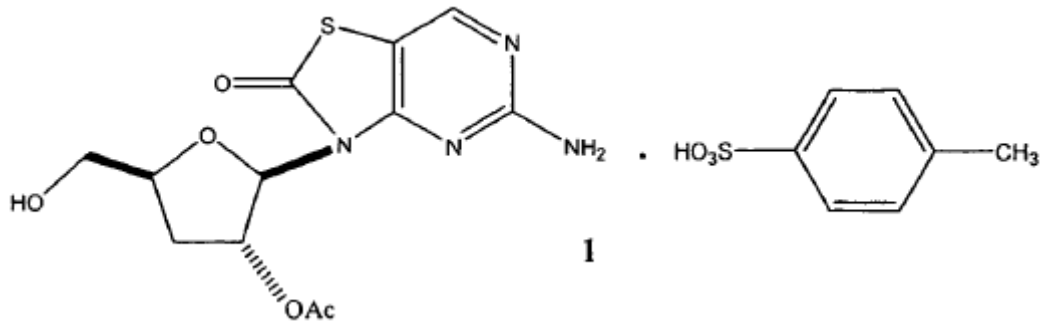
El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con interferones α que incluyen, pero sin limitación, interferón α -1, interferón α -2a (roferón), interferón α -2b, Intron, Peg-Intron, Pegasys, interferón consenso (Infergen) y Albuferon.

35 El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un potenciador de la absorción, particularmente aquellos que se orientan al sistema linfático incluyendo, pero sin limitación, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril- β -D-maltopiranosido, EDTA, micelas mixtas y aquellos reseñados en Muranishi Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 7-1-33, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Pueden usarse también otros potenciadores de la absorción conocidos. El compuesto de fórmula (1) puede administrarse o formularse en combinación con un agente alquilante. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triazenos, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa, busulfano, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

45 El compuesto de fórmula (1) y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, más preferiblemente, sinérgicamente. En una realización, se administra una composición que comprende un compuesto de la divulgación simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o estar en una composición diferente de la que comprende los compuestos de la divulgación. En otra realización, se administra un compuesto de la divulgación antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En una realización separada, se administra un compuesto de la divulgación a un paciente que no ha experimentado anteriormente, o que no está experimentando actualmente, tratamiento con otro agente terapéutico, particularmente un agente antivírico.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

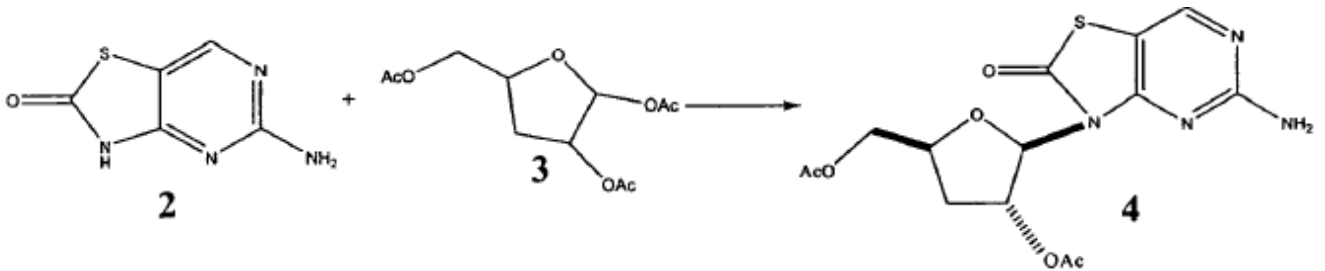
En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi- β -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona, mostrada a continuación como fórmula (1)



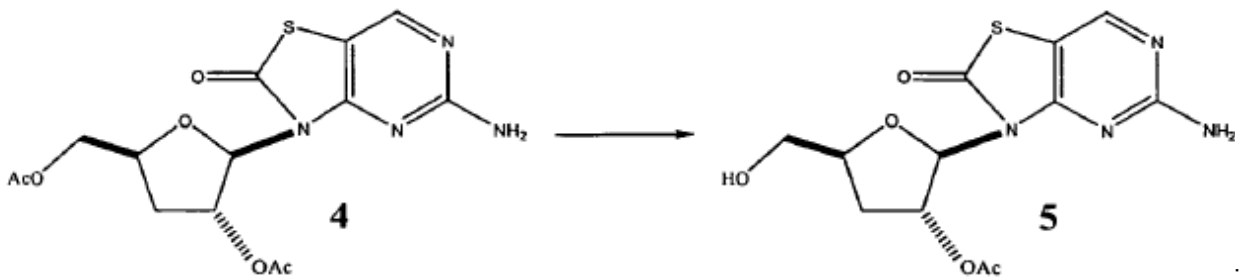
El procedimiento es operativamente sencillo, robusto y eficaz, y puede usarse para la producción comercial escalable de esta sal. Además, el procedimiento es económico y demuestra una productividad eficaz y un alto rendimiento global.

5 En una realización, el procedimiento de síntesis de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1) comprende las etapas de:

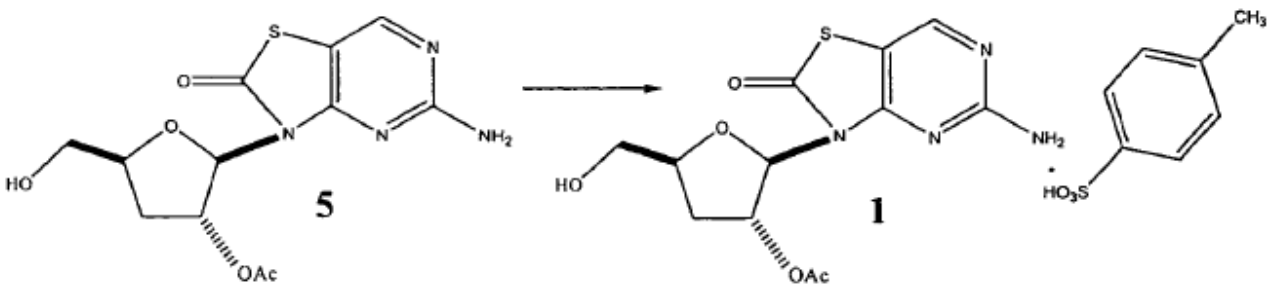
(i) acoplar 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa (3), formando un compuesto de fórmula (4)



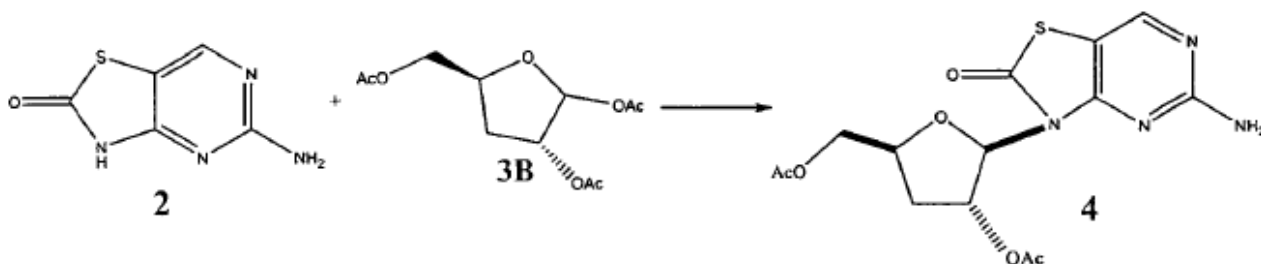
10 (ii) escindir selectivamente el 5'-acetato del compuesto de fórmula (4), formando la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5)



15 (iii) hacer reaccionar la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) con ácido p-toluensulfónico, formando la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1).



En otra realización, la etapa (i) comprende acoplar la 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa de fórmula (3B), formando un compuesto de fórmula (4)



La reacción de acoplamiento de la etapa (i) puede efectuarse sin disolvente en una reacción “en estado fundido” a altas temperaturas (más de 130°C), usando típicamente fosfato de 1,3-bis-(4-nitrofenilo) como catalizador ácido y a veces a vacío. Como alternativa, la reacción se efectúa en un disolvente tal como acetonitrilo, tolueno, dicloroetano, DMF, cloruro de metileno y mezclas de los mismos. La reacción de acoplamiento se efectúa típicamente en presencia de un ácido tal como triflato de trimetilsililo (“TMSOTf”), AlCl₃, SnCl₄ y TiCl₄ junto con un reactivo sililante tal como N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (“BSA”) o cloruro de trimetilsililo. La terminación de la reacción de acoplamiento se consigue entonces mediante la adición de agua, que actúa inactivando el ácido y reactivo de sililación en exceso. Cuando se usan TMSOTf y BSA, la inactivación con agua da como resultado la formación de ácido triflico acuoso y hexametildisiloxano (n° CAS 107-46-0). La solución acuosa ácida sirve para retirar hidrolíticamente los grupos sililo residuales de la porción heterocíclica del compuesto de fórmula (4).

En otra realización, la reacción de acoplamiento de la etapa (i) usa un exceso de 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) con respecto a la desoxirribofuranosa (3) basado en la estequiometría de la reacción. Por ejemplo, la 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) puede estar en un exceso de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%. Adicionalmente, la 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) puede estar en un exceso de aproximadamente 10% de la desoxirribofuranosa (3) basado en la estequiometría de la reacción. La 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) en exceso se retira elevando el pH de la reacción de acoplamiento completada de la etapa (i) en presencia de un sólido inerte, que puede recubrirse y retirarse mediante filtración. Tras una neutralización adicional (con una base tal como bicarbonato de sodio), se añade cloruro de sodio, proporcionando un sistema líquido tricapa que puede separarse por fases.

La separación de la 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) en exceso puede ser difícil. Sin embargo, se ha encontrado que elevar el pH de la mezcla de reacción completada en presencia de un sólido inerte facilita el procedimiento de separación. El pH se eleva con una base tal como hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio, en presencia de un sólido inerte tal como el auxiliar de filtración Celite, precipitando la 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) en exceso. Se recubre el sólido inerte y se retira entonces mediante filtración. Tras una neutralización adicional con una base, se añade cloruro de sodio adicional al filtrado restante, proporcionando un sistema líquido de tres capas que puede separarse por fases. La capa menos densa (superior) es hexametildisiloxano transparente, que puede retirarse separando las fases lo que evita la necesidad de destilación (un modo de retirada convencional). La fase media contiene el nucleósido (4) deseado y acetonitrilo. La fase más densa (inferior) es de base acuosa y puede extraerse con acetonitrilo para la recuperación adicional de (4) de la mezcla de reacción. El compuesto de fórmula (4) está ahora en estado de pureza y en una mezcla de disolventes que es adecuada para la etapa (ii) sin necesidad de manejo adicional.

En la etapa (ii), se escinde selectivamente el 5'-acetato del compuesto de fórmula (4). Esto puede lograrse usando una enzima tal como *Candida Antarctica*. *Candida Antarctica* está públicamente disponible en Biocatalytics, Inc. Típicamente, la enzima está soportada covalentemente por un sólido. Una enzima soportada covalentemente por un sólido proporciona un reciclado más eficaz y demuestra tiempos de reacción más cortos. Se añade la solución de acetonitrilo formada en la etapa (i) que contiene el compuesto de fórmula (4) a una suspensión agitada de la enzima soportada y tampón a un pH de aproximadamente 7. Puede añadirse también a una suspensión de enzima soportada en agua que contiene una base, tal como bicarbonato de sodio o acetato de sodio. Como alternativa, la solución puede añadirse a etanol anhidro y bicarbonato de sodio y/o acetato de sodio, formando una suspensión densa sustancialmente exenta de agua de la enzima soportada. Tras la terminación de la reacción, se filtra la enzima soportada, se lava y se almacena para uso posterior. Puede añadirse cloruro de sodio al filtrado y extraerse con acetato de isopropilo.

Los compuestos tales como 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) son difíciles de manejar y a menudo son materiales intratables. La evaporación del disolvente o precipitación en esta etapa es un procedimiento errático, que proporciona un estado de producto subóptimo. Sin embargo, el procedimiento según la presente divulgación elimina la necesidad de manejo del compuesto (5) y no requiere la evaporación del disolvente ni la precipitación del producto. La 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) está ya en estado de pureza y en una mezcla de disolventes que es adecuada para efectuar la etapa (iii).

La etapa (iii) comprende hacer reaccionar 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (5) con ácido p-toluensulfónico en un disolvente, formando la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1). La reacción se realiza típicamente a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C,

y de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen, por ejemplo, etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetonitrilo, acetato de isopropilo, THF y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el disolvente puede comprender una mezcla de acetato de isopropilo y acetonitrilo. En una realización, se genera la mezcla de acetato de isopropilo y acetonitrilo en la etapa (ii) y el procedimiento comprende adicionalmente añadir etanol. Típicamente, la cantidad de ácido sulfónico usada en la etapa (iii) es una cantidad de aproximadamente equimolar a aproximadamente una cantidad en exceso de 10% molar, basada en la estequiometría de la reacción,

La reacción de la etapa (iii) se lleva a cabo a cualquier concentración de los reactantes. Por ejemplo, la concentración de reactante puede variar de aproximadamente 1 milimolar a aproximadamente 1000 milimolar. Además, la concentración está en el intervalo de aproximadamente 50 milimolar a aproximadamente 500 milimolar o de aproximadamente 100 milimolar a aproximadamente 250 milimolar.

Se hace reaccionar una solución de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (5) con una solución de ácido p-toluensulfónico. Se mezclan las soluciones durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 horas, o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora. Adicionalmente, puede añadirse una solución de ácido p-toluensulfónico a la mezcla de reacción a partir de la cual se sintetiza el compuesto de fórmula (1), como se describe en la publicación de solicitud de EE.UU. n° 2006/0160830 (n° de serie 11/304.691), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

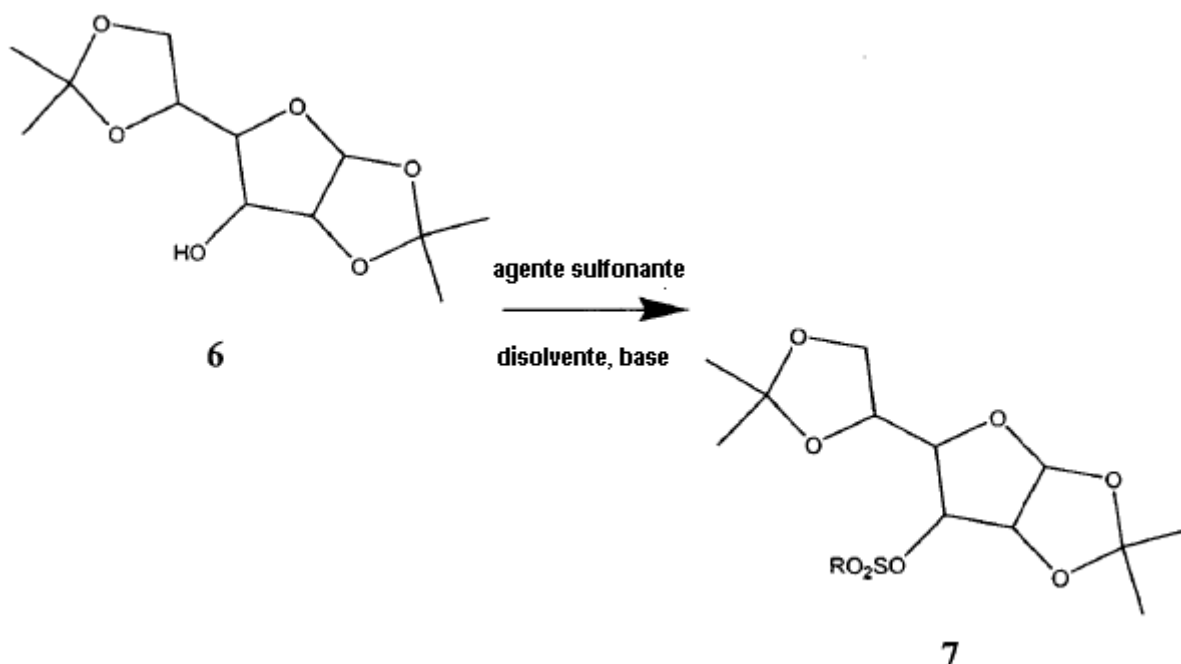
La reacción de la etapa (iii) se realiza a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C y de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetonitrilo, acetato de isopropilo, THF y mezclas de los mismos. En una realización, la mezcla comprende acetato de isopropilo y acetonitrilo, que se genera en la etapa (ii), y el procedimiento comprende adicionalmente añadir etanol a esta mezcla. Típicamente, la cantidad de ácido sulfónico usada en la etapa (iii) es de aproximadamente una cantidad equimolar a aproximadamente una cantidad en exceso de 25% molar o de aproximadamente una cantidad equimolar a aproximadamente una cantidad en exceso de 10% molar, basada en la estequiometría de la reacción.

Tras mezclar las soluciones de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (5) con una solución de ácido p-toluensulfónico, la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1) precipita o cristaliza. El producto de reacción puede aislarse entonces mediante filtración, lavado y secado. El producto de reacción puede aislarse también evaporando el disolvente de la mezcla de reacción, precipitando o cristalizando el producto con un sistema disolvente alternativo, o aislarse enfriando la mezcla de reacción para precipitar o cristalizar el producto. El producto aislado de sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1) se lava típicamente y se seca entonces a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C, o de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C. El procedimiento de secado puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión reducida (vacío). La presión reducida puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,34 a aproximadamente 33,9 kPa (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 pulgadas de mercurio) .

El procedimiento dado a conocer en la presente memoria puede comprender adicionalmente la etapa de aislar la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1), en el que la pureza de la sal aislada es de al menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9% pura.

La presente divulgación proporciona también un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (3) y fórmula (3B). El siguiente esquema ilustra estos procedimientos.

En una primera secuencia de reacción (Esquema 1), se sulfona un compuesto de fórmula (6) con un agente sulfonante en presencia de una base, formando un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7). La secuencia de reacción (Esquema 1) es como sigue:



Esquema 1

El agente sulfonante, base y disolvente no están limitados, a condición de que puedan efectuar la reacción química descrita en el Esquema 1. El grupo R en el Esquema 1 puede ser un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

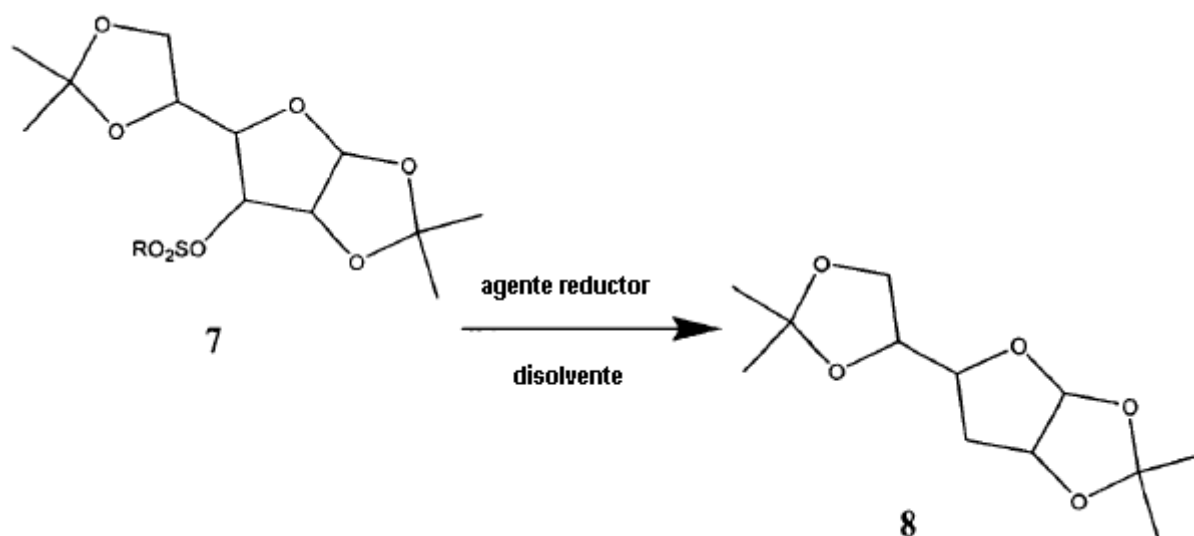
- 5 Los agentes sulfonantes no limitantes incluyen anhídrido alquilsulfónico, haluro alquilsulfónico, anhídrido sulfónico aromático, haluro sulfónico aromático y mezclas de los mismos. Los agentes sulfonantes incluyen anhídrido tríflico, cloruro de tosilo, anhídrido metanosulfónico, haluro metanosulfónico, haluro bencenosulfónico, haluro bencenosulfónico sustituido, anhídrido bencenosulfónico, anhídrido bencenosulfónico sustituido y mezclas de los mismos.

- 10 La base usada en el Esquema 1 no está limitada y puede ser una base orgánica o inorgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, imidazol o piridina.

El disolvente usado en la reacción del Esquema 1 no está limitado. Puede usarse un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano, dicloroetano y mezclas de los mismos. En general, pueden usarse disolventes no prótico tales como tetrahidrofurano o acetonitrilo.

- 15 La secuencia de reacción del Esquema 1 se realiza a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 25°C . Adicionalmente, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C .

En la siguiente secuencia (Esquema 2), se reduce el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7) formado en el Esquema de reacción 1 con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8). La secuencia de reacción (Esquema 2) es como sigue:



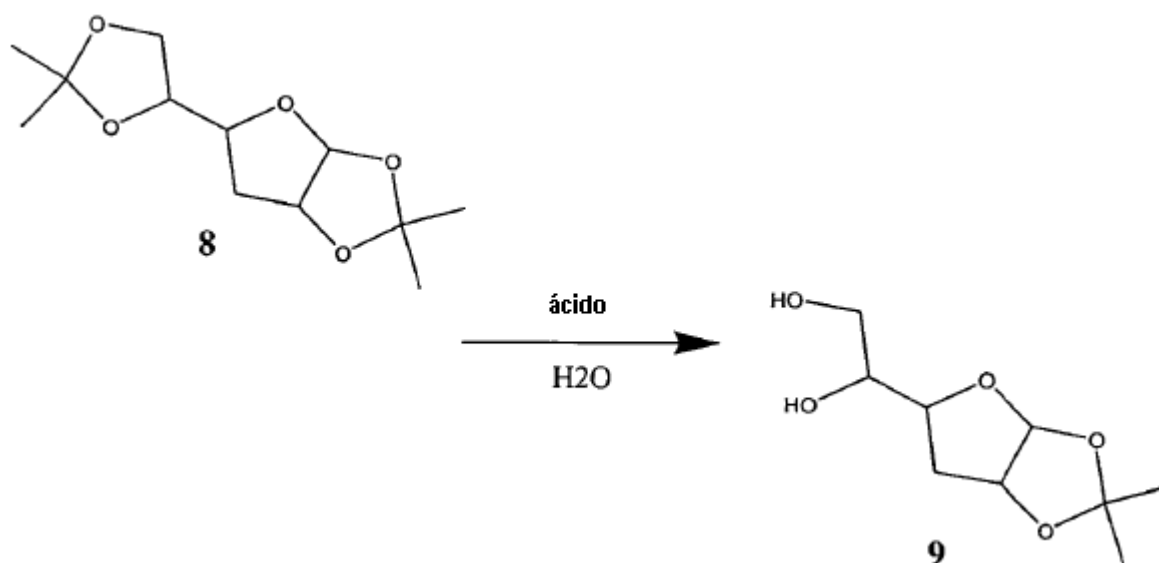
Esquema 2

El agente reductor usado en el Esquema de reacción 2 no está limitado, a condición de que el agente reductor pueda efectuar la reacción de reducción requerida. El agente reductor puede ser un compuesto de borohidruro. El compuesto de borohidruro puede ser un borohidruro de tetraalquilamonio, borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, borohidruro de magnesio, borohidruro de calcio, triacetoxiborohidruro de sodio y mezclas de los mismos.

El disolvente usado en el Esquema de reacción 2 no está limitado. Pueden usarse disolventes aromáticos o mezclas de disolventes aromáticos. Pueden usarse disolventes tales como tolueno, benceno, xileno, otros compuestos de benceno sustituido y mezclas de los mismos. Además, pueden usarse disolventes no práticos tales como dioxano, dicloroetano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

La secuencia de reacción del esquema 2 se realiza a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C. Además, la temperatura puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C.

En la siguiente secuencia de reacción (Esquema 3), se hidroliza el compuesto de fórmula (8) formado en el Esquema de reacción 2 con agua en presencia de un ácido, formando un compuesto de fórmula (9). La secuencia de reacción (Esquema 3) es como sigue:

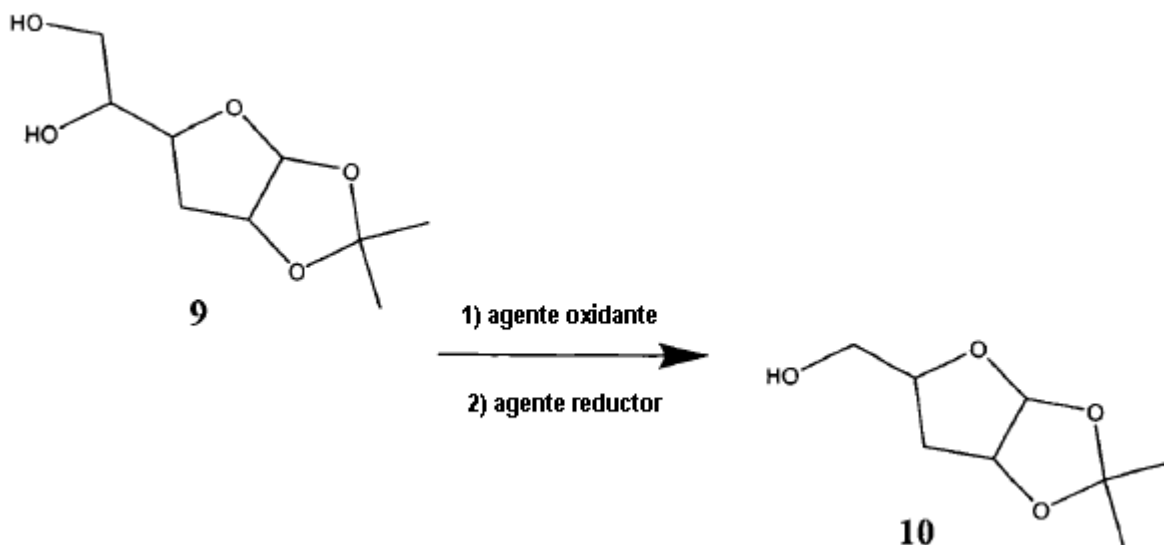


Esquema 3

El ácido usado en el Esquema de reacción 3 no está limitado y pueden usarse ácidos inorgánicos u orgánicos. La reacción puede realizarse en un disolvente acuoso. La reacción puede realizarse también con una solución acuosa acética al 50% o una solución acuosa de HCl.

5 La secuencia de reacción del Esquema 3 se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. La secuencia de reacción del Esquema 3 puede realizarse también a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

En la siguiente secuencia de reacción (Esquema 4), se oxida el compuesto de fórmula (9) formado en el Esquema de reacción 3 con un agente oxidante, y entonces se reduce con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (10). La secuencia de reacción (Esquema 4) es como sigue:



10

Esquema 4

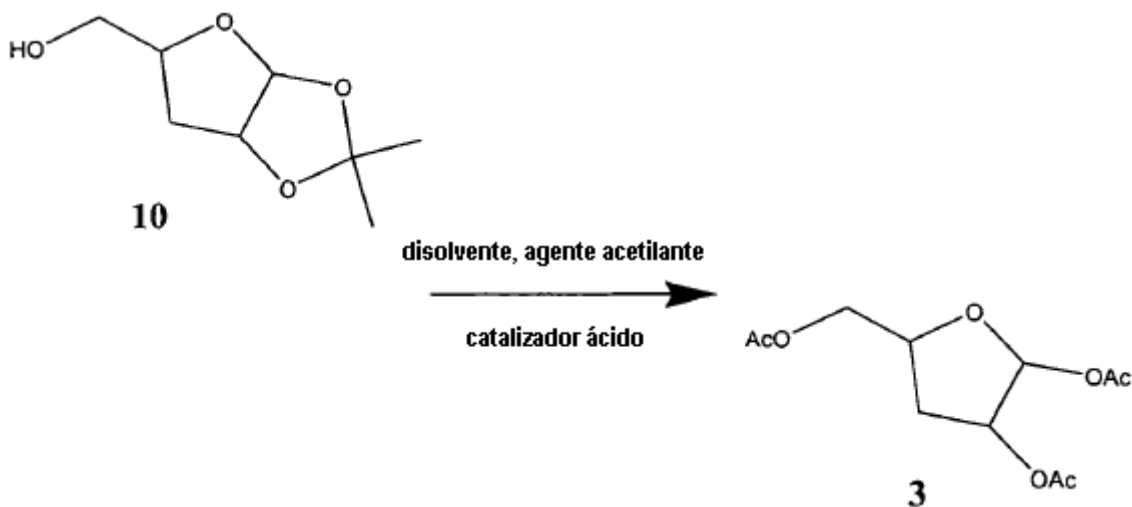
El agente oxidante usado en el Esquema de reacción 4 no está limitado, a condición de que el agente oxidante pueda efectuar la reacción de oxidación deseada. Los agentes oxidantes incluyen peryodato de sodio, acetato de plomo y mezclas de los mismos.

15 El agente reductor usado en el Esquema de reacción 4 no está limitado e incluye los agentes reductores enumerados anteriormente usados en el Esquema de reacción 2.

El disolvente usado en el Esquema de reacción 4 no está limitado. Los disolventes incluyen metanol, cloruro de metileno, una combinación de cloruro de metileno y metanol o una combinación de metanol y agua.

20 La secuencia de reacción del Esquema 4 se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Además, la secuencia de reacción del Esquema 4 puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

En la secuencia de reacción final (Esquema 5), se acetila el compuesto de fórmula (10) formado en el Esquema de reacción 4 con un agente acetilante tal como anhídrido acético o cloruro acético en presencia de un catalizador ácido, formando el compuesto de fórmula (3). La secuencia de reacción (Esquema 5) es como sigue:



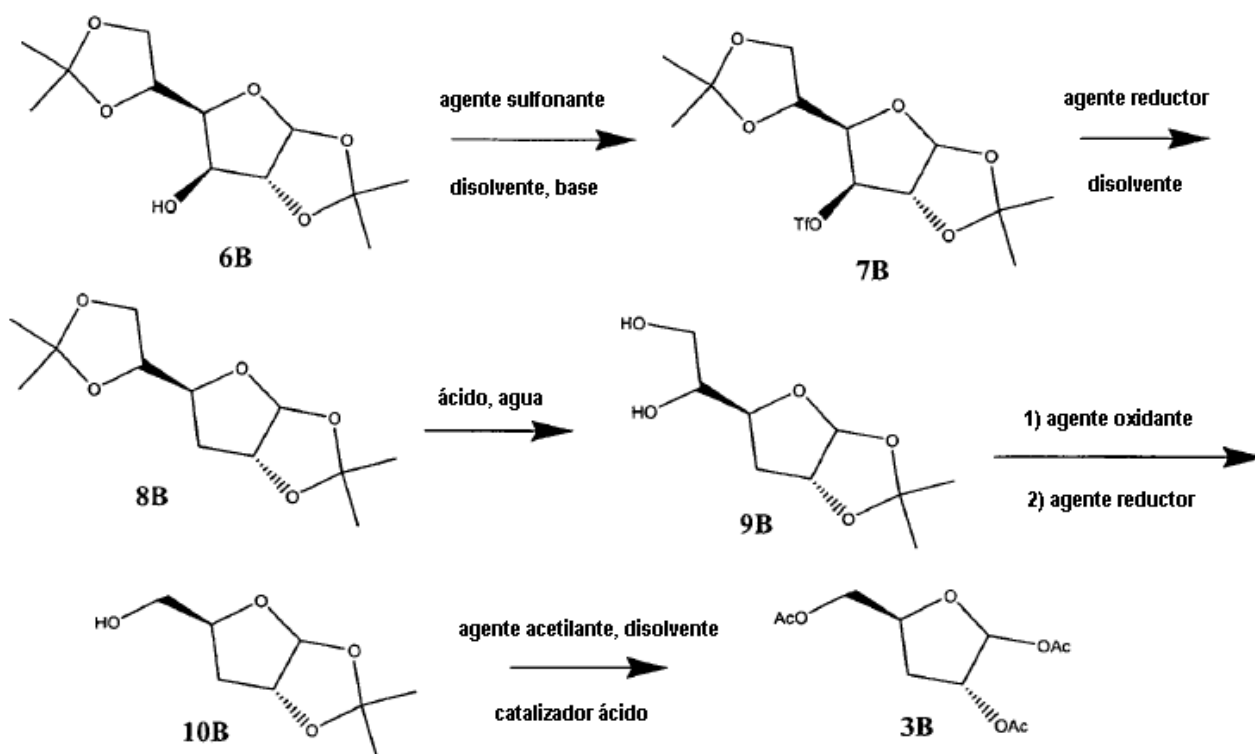
Esquema 5

El catalizador ácido usado en la secuencia de reacción del Esquema 5 no está limitado e incluye un ácido inorgánico, un ácido orgánico o tanto un ácido inorgánico como orgánico. Los ácidos incluyen ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido trifluoroacético, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico y formas inmovilizadas y mezclas de los mismos.

La secuencia de reacción del Esquema 5 se realiza típicamente en un disolvente orgánico que contiene los catalizadores ácidos enumerados anteriormente. El disolvente puede ser también ácido acético.

La secuencia de reacción del Esquema 5 se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Además, la secuencia de reacción del Esquema 5 puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

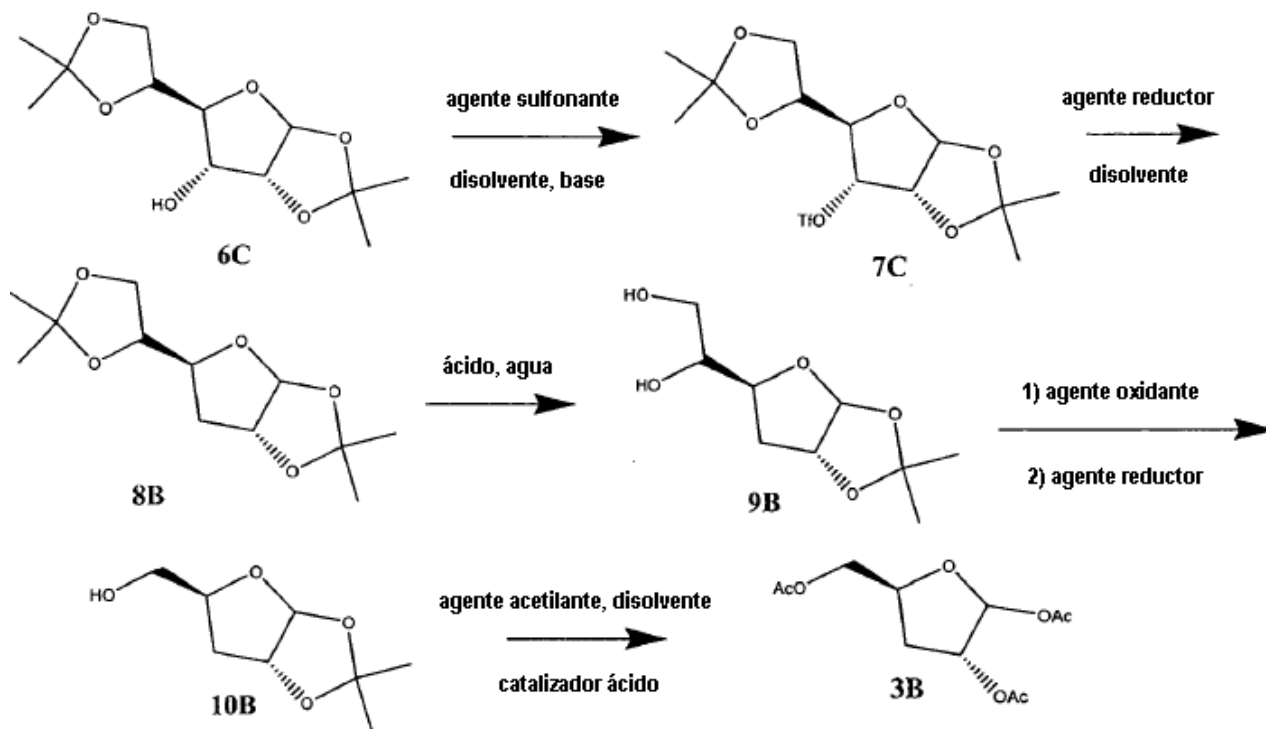
En una realización adicional de la divulgación, el esquema de reacción general dado a conocer anteriormente (Esquemas 1-5) puede realizarse con el reactante de partida compuesto de glucofuranosa de fórmula (6B), dando el compuesto de acetildesoxilofuranosa de fórmula (3B) como se muestra en el Esquema de reacción 6 siguiente:



Esquema 6

Los reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para los Esquemas 1-5 pueden usarse en el Esquema de reacción 6.

5 En una realización adicional de la divulgación, puede realizarse el esquema de reacción general dado a conocer anteriormente (Esquemas 1-5) con el reactante de partida compuesto de alofuranosa de fórmula (6C), dando el compuesto de acetildesoxixilofuranosa de fórmula (3B), como se muestra en el Esquema de reacción 7 siguiente:

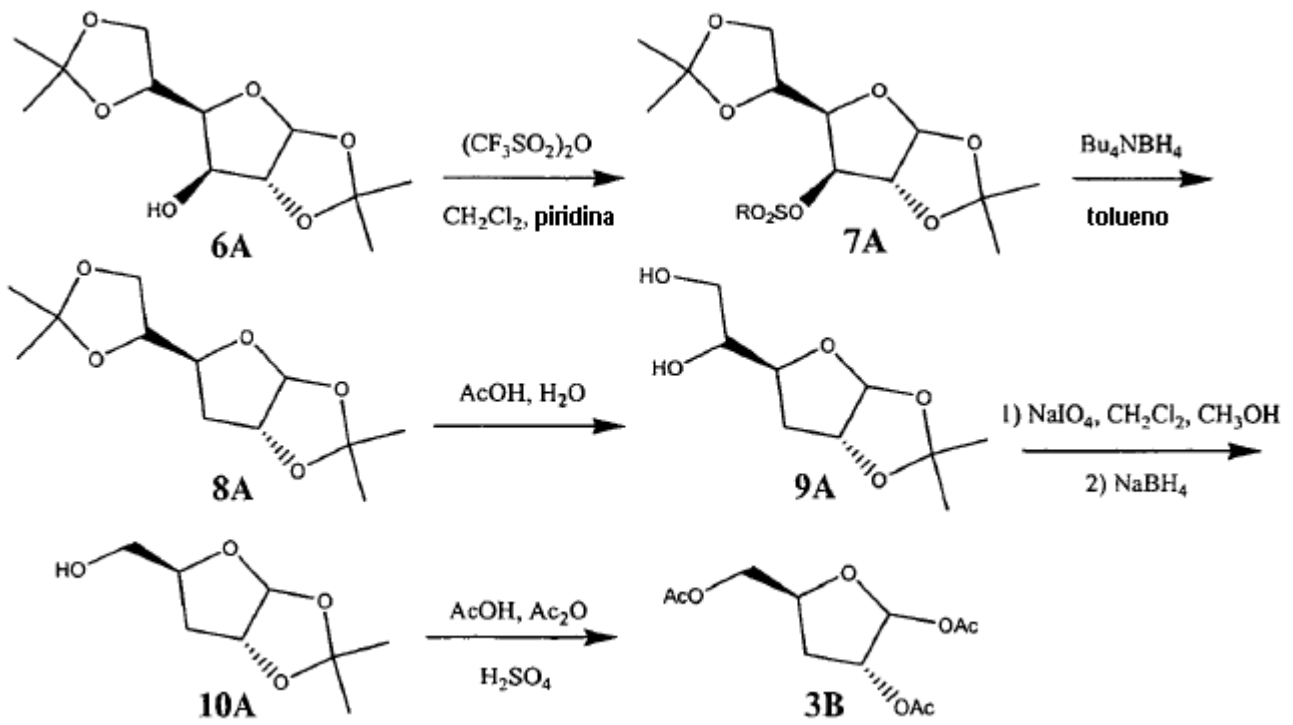


Esquema 7

10 Los reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para los Esquemas 1-5 pueden usarse en el Esquema de reacción 7.

La divulgación incluye también una realización en que se usa una mezcla de compuestos de fórmula (6B) y (6C) como materiales de partida para formar el producto final de fórmula (3B), usando el esquema de reacción global esquematizado en los Esquemas 1-5.

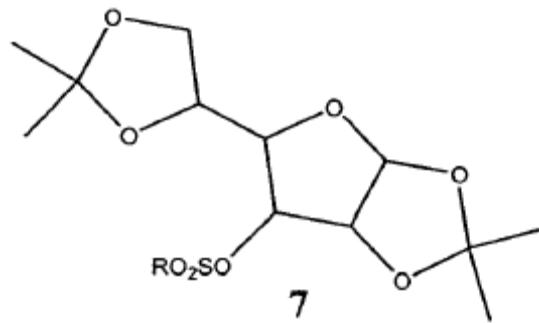
15 El compuesto de acetildesoxixilofuranosa, 1,2,5-tri-O-acetil-3-desoxi-D-xilofuranosa (3B), se prepara según el Esquema de reacción 8, como sigue:



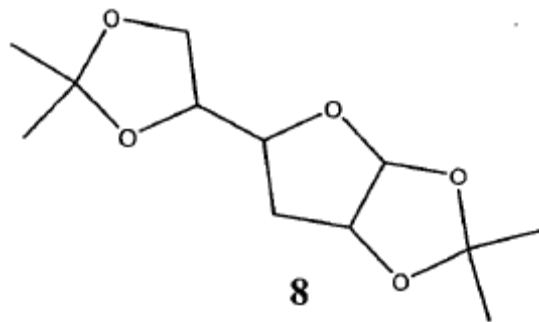
Esquema 8

Los reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para los Esquemas 1-5 pueden usarse en el Esquema de reacción 8.

- 5 Una realización adicional de la divulgación incluye un procedimiento de reducción de un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7)

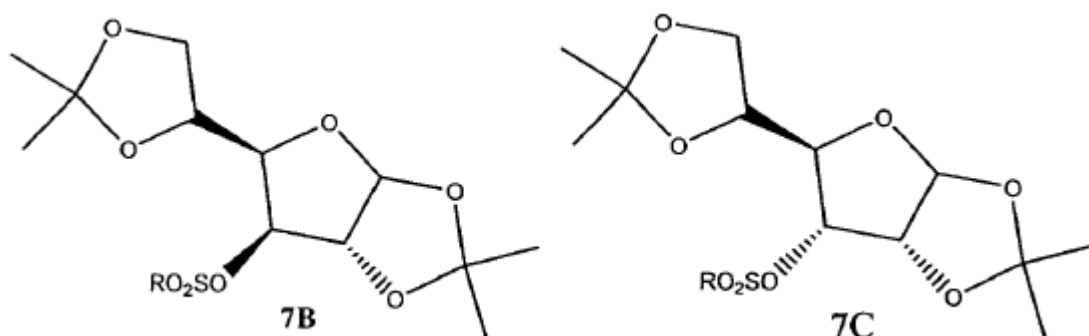


con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8)



- 10 en la que R representa un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

En una realización particular de la divulgación, R es CF₃, CH₃ o C₆H₄CH₃. El compuesto de fórmula (7) puede ser el isómero de glucofuranosa de fórmula (7B) o el isómero de alofuranosa de fórmula (7C) dados anteriormente o una mezcla de compuestos de fórmula (7B) y (7C)



5 o una mezcla de ambos.

El agente reductor puede ser un compuesto de borohidruro. El compuesto de borohidruro puede ser borohidruro de tetraalquilamonio, borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, borohidruro de magnesio, borohidruro de calcio, triacetoxiborohidruro de sodio y mezclas de los mismos.

10 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son solo con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones.

En los esquemas sintéticos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

15 Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Todos los disolventes se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich, EMD Chemicals o Fisher y se usaron como se recibieron.

20 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón y a temperatura ambiente (a menos que se afirme otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

25 Se ensayaron las reacciones mediante TLC y/o se analizaron mediante CL-EM y terminaron a juzgar por el consumo del material de partida. Se efectuó la cromatografía en capa fina analítica (TLC) en placas de vidrio prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0,25 mm (EMD Chemicals), y se visualizaron con luz UV (254 nm) y/o yodo sobre gel de sílice y/o calentando con tintes de TLC tales como ácido fosfomolibdico etanólico, solución de ninhidrina, solución de permanganato de potasio o solución de sulfato de cerio. Se efectuó la cromatografía en capa fina preparativa (TLCprep) en placas de vidrio prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0,5 mm (20 x 20 cm, de Thomson Instrument Company), y se visualizó con luz UV (254 nm).

30 Se registraron los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C en un instrumento Varian MercuryVX400 operativo a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de RMN como soluciones de CDCl₃ (reseñadas en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,27 ppm para protón y 77,00 ppm para carbono), CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm para protones y 49,3 ppm para carbono), DMSO-d₆ (2,49 ppm para protón) o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando fuera apropiado. Se usaron otros disolventes de RMN según fue necesario. Cuando se reseñan las multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ampliado), s a (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se reseñan en hercios (Hz).

35 Se registraron los espectros infrarrojos (IR) en un espectrómetro ATR FT-IR como aceites puros o sólidos y, cuando se dan, se reseñan en números de onda (cm⁻¹). Los espectros de masas reseñados son CL/EM (+)-ES o APCI (+) realizados por el Analytical Chemistry Department de Anadys Pharmaceuticals, Inc. Los análisis elementales se realizaron por Atlantic Microlab, Inc. en Norcross, GA. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato capilar abierto, y no están corregidos.

40 Las rutas sintéticas y procedimientos experimentales descritos pueden utilizar muchas abreviaturas químicas comunes, 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), Bn (bencilo), BOC (*tert*-butoxicarbonilo), Bz (benzoílo), DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, DCC (*N,N*-diciclohexilcarbodiimida), DCE (1,2-dicloroetano), DCM

(diclorometano), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (*N,N*-dimetilacetamida), DMAP (4-(*N,N*-dimetilamino)piridina), DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et (etilo), AcOEt (acetato de etilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), HF (fluoruro de hidrógeno), HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta presión), IPA (alcohol isopropílico), KOtBu (*tert*-butóxido de potasio), LDA (diisopropilamiduro de litio), MCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico), Me (metilo), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), NaH (hidruro de sodio), NaOAc (acetato de sodio), NaOEt (etóxido de sodio), Phe (fenilalanina), PPTS (p-toluensulfonato de piridinio), PS (polímero soportado), Py (piridina), pyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), Tol (toluilo), Val (valina) y similares.

Ejemplo 1

Síntesis de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2-ona

15 Etapa (i)- Reacción de acoplamiento

Se carga un matraz de tres bocas equipado con sonda de temperatura, condensador y entrada de nitrógeno con 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) [preparada según el procedimiento de Wolfe *et al.* J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759] (22 g, 130,9 mmol) y acetonitrilo (198 ml). Mientras se agita con una purga lenta de nitrógeno, se añade BSA (79,86 ml, 327,8 mmol) mediante un embudo y se calienta esta mezcla a 40°C durante 90 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la solución homogénea oscura a 5°C usando un baño de hielo y se añade 1,2,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosa (3) (35,42 g, 111,32 mmol) en 66 ml de acetonitrilo. Mientras se agita en atmósfera de nitrógeno, se añade TMSOTf (23,54 ml, 130,9 mmol) mediante una pipeta, causando una reacción exotérmica a 15°C. Se calienta entonces esta mezcla a 75°C, se mantiene a esa temperatura durante 10 horas y se enfría entonces, primero a temperatura ambiente y entonces a 15°C, usando un baño de agua fría. Se añade agua a la reacción en porciones de 1 ml, permitiendo que la reacción exotérmica llegue al máximo después de cada adición. Después de 6 adiciones, la adición de 1 ml adicional no es exotérmica, se añaden entonces 38 ml de agua mediante un embudo y se agita esta mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade Celite (44 g) a la reacción agitada, seguido de hidróxido de sodio (15,7 g de NaOH al 50%, 196,35 mmol) en 22 ml de agua durante aproximadamente 30 segundos. Se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se filtra la reacción. Se añade al filtrado agitado bicarbonato de sodio (16,5 g, 196,35 mmol) disuelto en 200 ml de agua. Cuando se detiene el burbujeo, se añaden 50 g de cloruro de sodio en forma sólida y se agita la mezcla hasta que se disuelve todo el sólido. Se transfiere esta mezcla a un embudo de decantación y se divide el sistema líquido trifásico resultante. La fase más densa se extrae una vez con 50 ml de acetonitrilo y se combina con la fase media de la división original. Se añade a esto 11 g de Celite con agitación y después de 5 minutos se filtra la mezcla. El filtrado contiene el producto acoplado deseado (4); se determinan su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido.

Etapa (ii)- Hidrólisis enzimática

Se añade lipasa soportada covalentemente prelavada y húmeda a una solución de bicarbonato de sodio (9,34 g, 111,32 mmol, equivalente al azúcar (3) en la etapa (i)) disuelto en 278 ml de agua [Procedimiento de lavado: se suspendió una muestra de 23,21 g de *Candida antarctica* de tipo B unida covalentemente y seca (número de catálogo de Biocatalytics IMB-111) en una solución de acetonitrilo y agua 1:1, se agitó durante 4 horas, se filtró y se lavó con 60 ml de acetonitrilo-agua (1:1)]. Se añade a esta solución agitada la solución de acetonitrilo de (4) generada en la etapa (i). Se agita esta suspensión durante 36 horas, se filtra el catalizador, se lava con acetonitrilo-agua (1:1) y se almacena a 0°C para reutilización posterior. Se extrae el filtrado con 222 ml de acetato de isopropilo, se agitó la fase acuosa con 30 g de cloruro de sodio hasta que se disolvió todo el sólido y se extrajo entonces dos veces más con porciones de 111 ml de acetato de isopropilo. Se combinaron las porciones orgánicas, se secaron con MgSO₄, se agitaron con 2,5 g de Norit 211 durante 90 minutos y se filtraron a través del auxiliar de filtrado Celite. El filtrado contiene el alcohol deseado (5); se determinan su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido como estándar.

Etapa (iii)- Formación de sal con ácido p-toluensulfónico

Se diluye el filtrado de la etapa (ii) que contiene (5) disuelto en acetato de isopropilo y acetonitrilo con 100 ml de etanol 200 proof. Mientras se agita, se añade gota a gota ácido p-toluensulfónico hidratado (15,89 g, 83,49 mmol) en 50 ml de etanol 200 proof durante 30 minutos. Cristaliza un sólido blanquecino de la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 horas, se recoge el sólido mediante filtración, se lava dos veces con porciones de 100 ml de acetato de isopropilo y una vez con 50 ml de etanol 200 proof. Se seca el sólido en una estufa a vacío, proporcionando 30,55 g de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona con >98% de pureza según HPLC.

Ejemplo 2

Síntesis de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona sin añadir agua a la hidrólisis enzimática de la etapa (ii)

Etapa (i)- Reacción de acoplamiento

Se carga un matraz de tres bocas equipado con sonda de temperatura, condensador y entrada de nitrógeno con 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (2) (22 g, 130,9 mmol) y acetonitrilo (198 ml). Mientras se agita con una purga lenta de nitrógeno, se añade BSA (79,86 ml, 327,8 mmol) mediante un embudo y se calienta esta mezcla a 40°C durante 90 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la solución homogénea oscura a 5°C usando un baño de hielo y se añade 1,2,5-tri-*O*-acetil-β-*D*-ribofuranosa (3) (35,42 g, 111,32 mmol) en 66 ml de acetonitrilo. Mientras se agita en atmósfera de nitrógeno, se añade TMSOTf (23,54 ml, 130,9 mmol) mediante una pipeta, causando una reacción exotérmica a 15°C. Se calienta entonces esta mezcla a 75°C, se mantiene a esa temperatura durante 10 horas y se enfría entonces, primero a temperatura ambiente y entonces a 15°C, usando un baño de agua fría. Se añade agua a la reacción en porciones de 1 ml, permitiendo que la reacción exotérmica llegue al máximo después de cada adición. Después de 6 adiciones, la adición de 1 ml adicional no es exotérmica, se añaden entonces 38 ml de agua mediante un embudo y se agita esta mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade Celite (44 g) a la reacción agitada, seguido de hidróxido de sodio (15,7 g de NaOH al 50%, 196,35 mmol) en 22 ml de agua durante aproximadamente 30 segundos. Se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se filtra la reacción. Se añade al filtrado agitado bicarbonato de sodio (16,5 g, 196,35 mmol) disuelto en 200 ml de agua. Cuando se detiene el burbujeo, se añaden 50 g de cloruro de sodio en forma sólida y se agita la mezcla hasta que se disuelve todo el sólido. Se transfiere esta mezcla a un embudo de decantación y se divide el sistema líquido trifásico resultante. La fase más densa se extrae una vez con 50 ml de acetonitrilo y se combina con la fase media de la división original. Se añade a esto 11 g de Celite con agitación y después de 5 minutos se filtra la mezcla. El filtrado contiene el producto acoplado deseado (4); se determinan su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido.

Etapa (ii) Hidrólisis enzimática sin adición de agua

Se añaden 15,0 g de *Candida antarctica* (Novozyme 435, número de catálogo de Biocatalytics IMB-102) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, seguido de etanol seco (60 ml). Se añade a esto la solución de acetonitrilo de (4) generada en la etapa (i), se sella el matraz de la atmósfera y se agita a temperatura ambiente. Después de 72 horas, se añadieron 17,5 g de Celite 545, se agitó durante 10 minutos y entonces se filtraron los sólidos y se lavaron con 80 ml de etanol. El filtrado contiene el alcohol deseado (5); se determina su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido como estándar.

Etapa (iii)- Formación de sal con ácido p-toluensulfónico

Se diluye el filtrado de la etapa (ii) que contiene (5) disuelto en etanol y acetonitrilo con 100 ml de etanol 200 proof. Mientras se agita, se añade gota a gota ácido p-toluensulfónico hidratado (15,89 g, 83,49 mmol) en 50 ml de etanol 200 proof durante 30 minutos. Cristaliza un sólido blanquecino de la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 horas, se recoge el sólido mediante filtración, se lava dos veces con porciones de 100 ml de acetato de isopropilo y una vez con 50 ml de etanol 200 proof. Se seca el sólido en estufa a vacío, proporcionando 30,55 g de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-*O*-acetil-3'-desoxi-β-*D*-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5]pirimidin-2-ona con >98% de pureza según HPLC.

Ejemplo 3**Síntesis a escala ampliada de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-*O*-acetil-3'-desoxi-β-*D*-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4-5-*d*]pirimidin-2-ona****Etapa (i)- Reacción de acoplamiento**

Se carga un reactor equipado con sonda de temperatura, condensador y entrada de nitrógeno con 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (2) (1,45 kg, 8,6 mol) y acetonitrilo (1,29 l). Mientras se agita con una lenta purga de nitrógeno, se añade BSA (5,23 l, 21,5 mol) mediante un embudo y se calienta esta mezcla a 40°C durante 90 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la solución homogénea oscura a 5°C y se añade 1,2,5-tri-*O*-acetil-β-*D*-ribofuranosa (3) (2,33 kg, 7,32 mol) en 4,3 l de acetonitrilo. Mientras se agita en atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota TMSOTf (1,54 l, 8,6 mol), causando una reacción exotérmica a 15°C. Se calienta entonces esta mezcla a 75°C, se mantiene a esta temperatura durante 10 horas y se enfría entonces, primero a temperatura ambiente y después a 15°C.

Se añade agua a la reacción en porciones de 100 ml, permitiendo que la reacción exotérmica llegue al máximo entre cada adición. Cuando una porción final de 100 ml de agua no causa ya reacción exotérmica, se añaden 1,9 l de agua mediante un embudo y se agita esta mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade Celite (2,47 kg) a la reacción agitada, seguido de hidróxido de sodio (516,8 g, 12,92 mol) en 14,5 l de agua. Se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se filtra la reacción. Se añade al filtrado agitado bicarbonato de sodio (1,08 kg, 12,92 mol) disuelto en 14,5 l de agua. Cuando se detiene el burbujeo, se añaden 3,3 kg de cloruro de sodio en forma de sólido y se agita la mezcla hasta que se disuelve todo el sólido. Se divide el sistema líquido trifásico resultante. Se extrae la fase más densa una vez con 3,3 l de acetonitrilo y se combina esta con la fase media de la división original. Estas fases combinadas contienen el producto acoplado deseado (4); se determinan su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido como estándar.

Etapa (ii)- Hidrólisis enzimática

Se añade *Candida antarctica* de tipo B unida covalentemente y seca (1,59 kg, número de catálogo de Biocatalytics IMB-111) a una solución de bicarbonato de sodio (615 g, 7,32 mol, equivalente al azúcar (3) en la etapa (i)) disuelto en 21,5 l de agua. Se añade a esta solución agitada la solución de acetonitrilo de (4) generada en la etapa (i). Se agita esta suspensión durante 36 horas, se filtra el catalizador, se lava con acetonitrilo-agua (1:1) y se almacena a 0°C para reutilización posterior. Se extrae el filtrado con una porción de 17,5 l de acetato de isopropilo, se agitó la fase acuosa con 3,3 kg de cloruro de sodio hasta que se disolvió todo el sólido y se extrajo entonces dos veces más con porciones de 9 l de acetato de isopropilo. Se combinaron las porciones orgánicas, se secaron con MgSO₄, se agitaron con 117 g de Norit 211 durante 90 minutos y se filtraron a través del auxiliar de filtrado Celite. El filtrado contiene el alcohol deseado (5); se determinan su identidad y pureza mediante HPLC usando material conocido como estándar.

10 Etapa (iii)- Formación de sal con ácido p-toluensulfónico

Se diluye el filtrado de la etapa (ii), que contiene (5) disuelto en acetato de isopropilo y acetonitrilo, con 5,5 l de etanol 200 proof. Mientras se agita, se añade gota a gota ácido p-toluensulfónico hidratado (1,04 kg, 5,49 mol) en 3,3 l de etanol 200 proof durante 30 minutos. Cristaliza un sólido blanquecino de la mezcla de reacción. Después de agitar durante 16 horas, se recoge el sólido mediante filtración, se lava dos veces con porciones de 7,5 l de acetato de isopropilo y una vez con 3,5 l de etanol 200 proof. Se seca el sólido en estufa de vacío, proporcionando 2,38 kg de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5]pirimidin-2-ona con >98% de pureza según HPLC.

Ejemplo 4

20 Cristalización de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se añade 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona [50,0 g, (43,85 g, 134 mmol eficaz basado en CoA)] a un matraz de 3 bocas de 2 l. Se añade etanol absoluto (840 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante ~10 min, dando una solución amarilla pálida. Se añade ácido p-toluensulfónico (pTsOH) (26,2 g, 138 mmol) a un matraz separado y se disuelve en etanol absoluto (220 ml) a temperatura ambiente. Se añade la solución de p-TsOH/etanol a un embudo de adición y se añade entonces gota a gota a la solución en agitación de fórmula (5) durante un periodo de 40 min a temperatura ambiente. Se aclaran el matraz usado para la preparación de la solución de pTsOH/etanol y el embudo de adición con etanol absoluto (3 x 20 ml), dirigiendo cada aclarado a la suspensión de reacción. Se agita la reacción en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante una noche (18 h) y se filtra entonces a vacío usando un embudo Buchner y papel Whatman n° 1. Se transfirieron los sólidos restantes en el matraz al filtro con etanol absoluto (2 x 50 ml) y se lava entonces la torta de filtrado con etanol absoluto (4 x 150 ml). Después de secar brevemente la torta de filtrado sobre el filtro con succión, se seca el sólido blanco húmedo en estufa a vacío a 50-55°C con 94,8-98,2 kPa de vacío (28-29 pulgadas de vacío) y purga de N₂ durante 54 h. Después de enfriar a temperatura ambiente a vacío, se obtienen 62,9 g (93,8% de rendimiento) de fórmula (1) en forma de cristales blancos con 99,1% de pureza según HPLC.

35 Aislamiento de una segunda recogida de fórmula (1). Se concentran el sobrenadante y los lavados combinados anteriores a un volumen de 470 ml en rotavapor (baño de 45-50°C, 94,8-98,2 kPa de vacío (28-29 pulgadas de vacío)). Se enfría la solución resultante, que contiene partículas cristalizadas, a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de 5 min, se forma una suspensión cristalina. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante ~48 h y se filtra entonces a vacío usando un embudo Buchner y papel Whatman n° 1. Se lava la torta de filtrado con etanol absoluto (4 x 6 ml) y se seca entonces el sólido en una estufa a vacío a 50-55°C con 94,8-98,2 kPa de vacío (28-29 pulgadas de vacío) y una purga de N₂ durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente a vacío, se obtienen 2,8 g (4,2% de rendimiento) de fórmula (1) como una segunda recogida de fórmula (1), con 96% de pureza según HPLC.

Ejemplo 5

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-O-trifluorometanosulfonil-α-D-glucofuranosa (7a)

45 Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (10,9 ml, 64,9 mmol) a una solución en agitación a -20 a -10°C de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (13,0 g, 50,0 mmol), piridina (10,0 ml, 124 mmol) y CH₂Cl₂ (300 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -10°C. Se agitó la solución resultante a entre -10 y 0°C, controlando mediante TLC la desaparición del material de partida (se requiere ~1 h). Se lavó la solución de reacción con H₂O (2 x 100 ml), seguido de NaCl acuoso saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtró entonces. Se concentró el filtrado hasta sequedad en un rotavapor (~30°C), dando 20,4 g (100%) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-O-trifluorometanosulfonil-α-D-glucofuranosa (7a) en forma de un sólido ceroso blanco. Se llevó este material directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,99 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,14-4,25 (m, 3H), 3,96-3,99 (dd, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 6

55 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (8B)

Se desgasificó una mezcla de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-O-trifluorometanosulfonyl- α -D-glucofuranosa (7a) (20,4 g, 52,0 mmol) y n-Bu₄NH₄ (40,0 g, 155 mmol) en tolueno (500 ml) con burbujeo con N₂ durante 20 min. Se calentó la mezcla a 80°C en atmósfera de N₂, controlando mediante TLC la desaparición del material de partida (se requiere ~6 h). Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se añadió entonces cuidadosamente H₂O (200 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que no se desprendió más H₂. Se separaron las dos fases y se lavó entonces la fase orgánica secuencialmente con H₂O (2 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La concentración de la fase orgánica en un rotavapor (40-50°C) dio 9,5 g (78%) de 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (8a) en forma de un aceite transparente. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional (nota 5): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,8 (d, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,08-4,19 (m, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 2,17-2,21 (dd, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo 7

3-Desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (9a)

Se disolvió 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (8a) (9,50 g, 38,9 mmol) en ácido acético (60 ml). Se añadió H₂O (60 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche, controlando mediante TLC la desaparición del material de partida. Se concentró la solución en un rotavapor (~50°C), dando 7,9 g (100%) de 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (9a) en forma de un aceite transparente viscoso. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,72 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,78 (m, 1H+2OH), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 8

3-Desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (10a)

Se disolvió 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (9a) en CH₃OH (50,0 ml) y se añadió entonces CH₂Cl₂ (50,0 ml). Se añadió NaIO₄ (10,0 g, 46,7 mmol) en una porción a esta solución a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una noche, controlando mediante TLC la desaparición del material de partida. Se filtró la suspensión y se lavaron entonces las sales con CH₂Cl₂ (20 ml). Se transfirió el filtrado a un matraz seco. Se añadió lentamente NaBH₄ (4,0 g, 106 mmol) en varias porciones al filtrado en agitación combinada. Después agitar la suspensión durante 2 h a temperatura ambiente, la TLC mostró la conversión completa del aldehído intermedio en 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (10a). Se retiró el disolvente en un rotavapor (~40°C) y se repartió entonces el residuo entre NaCl acuoso al 10% (50 ml) y AcOEt (50 ml). Se mezclaron vigorosamente las dos fases y entonces se separaron. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y entonces se filtraron. Se concentró el filtrado en un rotavapor (~40°C), dando 4,7 g (70%) de 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (10a) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (d, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,56 (c, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 9

3-Desoxi-1,2,5-tri-O-acetil- α -D-xilofuranosa (3B)

Se añadió lentamente H₂SO₄ acuoso (0,1 ml de una solución 1 M, 0,1 mmol) a una solución de 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (10a) (0,26 g, 1,5 mmol), ácido acético glacial (3 ml) y anhídrido acético (0,6 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó entonces hasta sequedad. Se repartió el residuo entre H₂O y AcOEt. Se agitó bien la mezcla de fases y entonces se separaron. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando 3-desoxi-1,2,5-tri-O-acetil- α -D-xilofuranosa (3B) bruta en forma de una mezcla de anómeros α y β . RMN-¹H para el anómero β : (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,22 (d, 0,5 H), 4,20 (d, 0,5 H), 4,07-4,12 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 11H).

Ejemplo 10

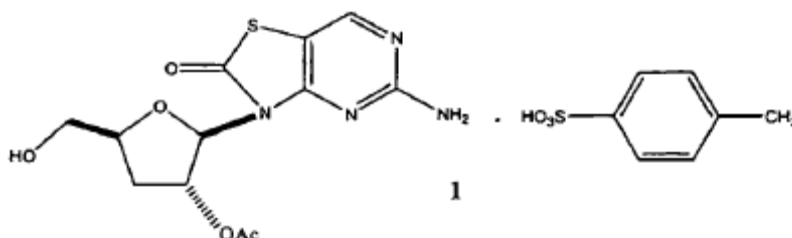
3-Desoxi-1,2,5-tri-O-acetil- α -D-xilofuranosa (3B)

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una solución de 3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (10a) (1,0 g, 5,7 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml), anhídrido acético (2 ml) y piridina (0,3 ml). Se evaporó la solución a vacío para eliminar el CH₂Cl₂. Se añadieron a la solución restante a 0°C ácido acético (18 ml), anhídrido acético (1 ml) y H₂SO₄ concentrado (1,2 ml). Se calentó la solución resultante de 0°C a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió acetato de sodio acuoso al 10% (150 ml). Se extrajo la solución resultante con metil-*tert*-butiléter (MTBE) (2 x 100 ml). Se lavaron secuencialmente los extractos de MTBE combinados con NaHCO₃ acuoso al 5% (2 x 40 ml), agua y NaCl acuoso saturado (50 ml). Se evaporó la fase de MTBE hasta sequedad, dando 0,9 g de 3-desoxi-1,2,5-tri-O-acetil- α -D-xilofuranosa (3B) en forma de una mezcla de los anómeros α y β . El análisis de RMN-¹H era el mismo que el obtenido del ejemplo 9.

5 Es importante observar que la construcción y disposición de los procedimientos y etapas mostrados en las realizaciones ejemplares son solo ilustrativas. Aunque se han descrito con detalle solo unas pocas realizaciones de la presente divulgación, los especialistas en la materia apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones sin apartarse materialmente de las enseñanzas y ventajas novedosas de la materia en cuestión indicada en las reivindicaciones. Por consiguiente, se pretende que todas dichas modificaciones estén incluidas dentro del alcance de la presente divulgación, como se define por las reivindicaciones adjuntas. El orden o secuencia de cualquier procedimiento o etapas de procedimiento pueden variar o reordenarse según realizaciones alternativas. Pueden realizarse otras sustituciones, modificaciones, cambios y omisiones en el diseño, condiciones operativas y disposición de las realizaciones sin apartarse del espíritu de la presente divulgación, como se expresa en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino de fórmula (1)



2. El compuesto de la reivindicación 1

5 en el que la forma cristalina tiene una difracción de rayos X (2-teta) con la línea más fuerte observada a un ángulo de $5,5^\circ \pm 0,3^\circ$.

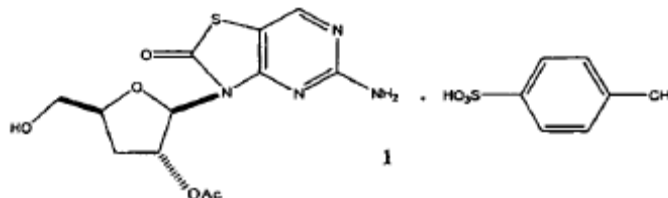
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que la forma cristalina tiene una difracción de rayos X (2-teta) con líneas de intensidad menor a $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $17,9^\circ$, $18,2^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $23,8^\circ$, $24,1^\circ$ y $25,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y bandas de absorción características de IR a 1356 , 1130 , 804 , 498 y 435 cm^{-1} , con bandas medias a 1637 , 1602 , 1054 , 1037 , 609 y 530 cm^{-1} .

10

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la suma de las sustancias debidas a reacciones secundarias durante la síntesis es menor del 1% y los disolventes y agua residuales son menores del 1%.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de fórmula (1) y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 6. Un compuesto cristalino de fórmula (1)



para uso como medicamento.

7. Un compuesto cristalino de fórmula (1) para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad.

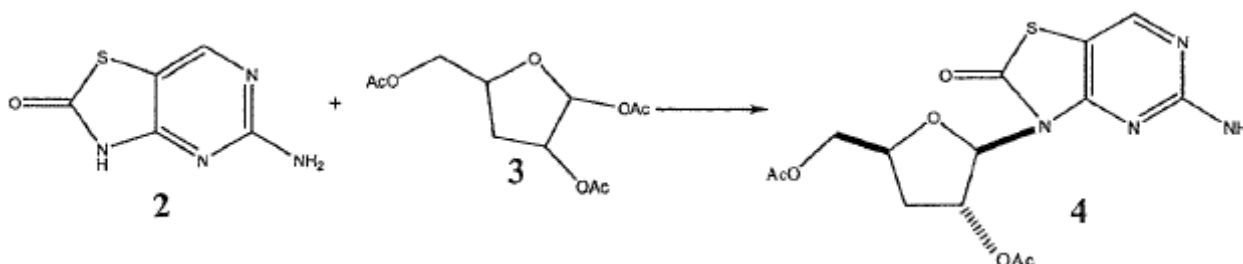
en el que la enfermedad es una infección vírica,

20 en el que la infección vírica es preferiblemente una infección por virus de la hepatitis B o infección por virus de la hepatitis C; o

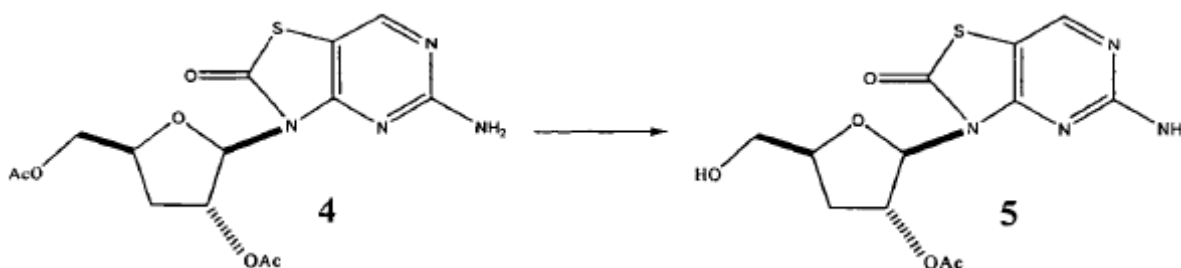
en el que la enfermedad es un tumor o cáncer.

8. Un procedimiento de síntesis de la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1) que comprende las etapas de:

25 (i) acoplar 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa (3), formando un compuesto de fórmula (4)

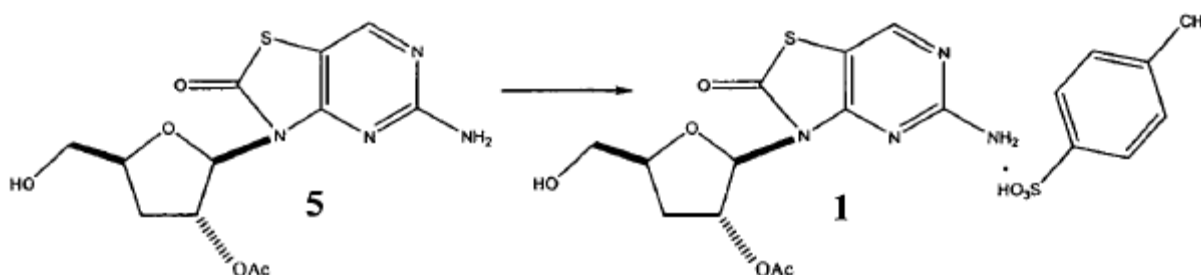


(ii) escindir selectivamente el 5'-acetato del compuesto de fórmula (4), formando 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (5)

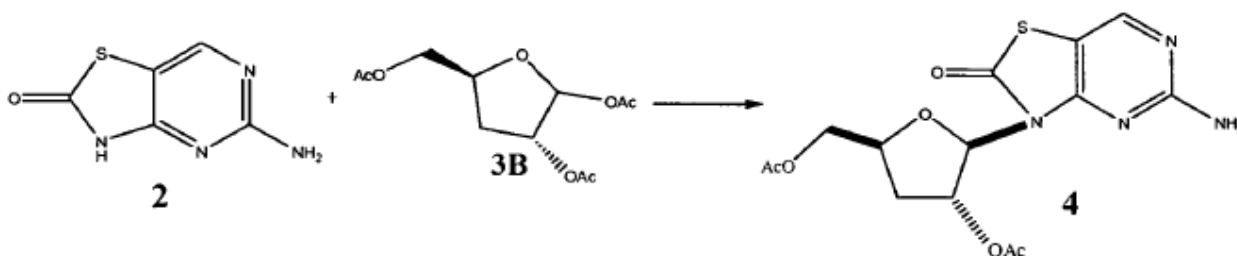


; y

5 (iii) hacer reaccionar la 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (5) con ácido p-toluensulfónico, formando la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1)



9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa (i) comprende acoplar 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (2) con una desoxirribofuranosa (3B), formando un compuesto de fórmula (4)



10

, o

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) se efectúa sin disolvente, o

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) se efectúa en acetonitrilo, o

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) se efectúa en presencia de un ácido,

en el que el ácido es preferiblemente TMSOTf, o

15

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) se efectúa en presencia de un reactivo sililante,

en el que el reactivo sililante es preferiblemente N,O-bis(trimetilsilil)acetamida,

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) se efectúa en acetonitrilo en presencia de TMSOTf y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida,

20

en el que se añade preferiblemente agua tras la terminación de la reacción de acoplamiento para inactivar el TMSOTf y BSA en exceso, formando ácido triflico acuoso y hexametildisiloxano, o

en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (i) usa un exceso de 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (2) con respecto a la desoxirribofuranosa (3) basado en la estequiometría de la reacción, o

en el que el 5'-acetato del compuesto de fórmula (4) en la etapa (ii) se escinde selectivamente por una enzima,

en el que la enzima es *Candida Antarctica*.

10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa (iii) comprende hacer reaccionar 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (5) con ácido p-toluensulfónico en un disolvente, formando la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1),

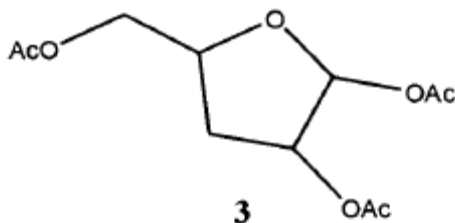
en el que el disolvente se selecciona del grupo consistente en etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetonitrilo, acetato de isopropilo, THF y mezclas de los mismos, o

en el que el disolvente comprende una mezcla de acetato de isopropilo y acetonitrilo.

11. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente aislar la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1),

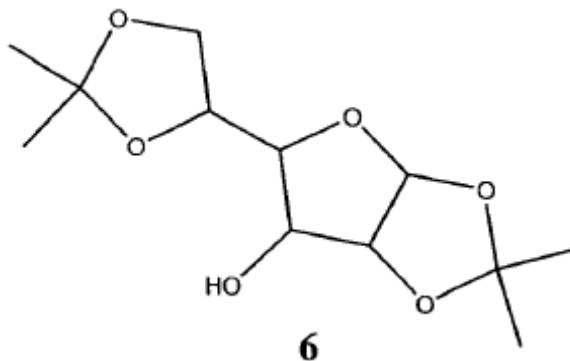
en el que la sal de ácido p-toluensulfónico de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1) aislada es al menos un 95% pura.

12. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el compuesto de fórmula (3)

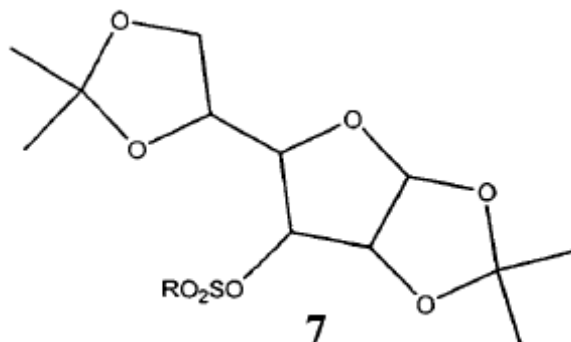


15 se prepara con un procedimiento que comprende:

(i) sulfonar un compuesto de fórmula (6) con un agente sulfonante y una base,

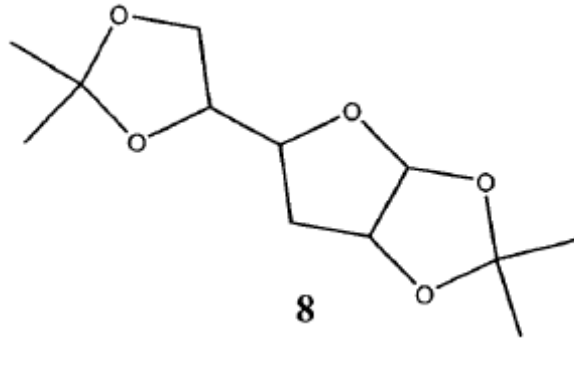


formando un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7)

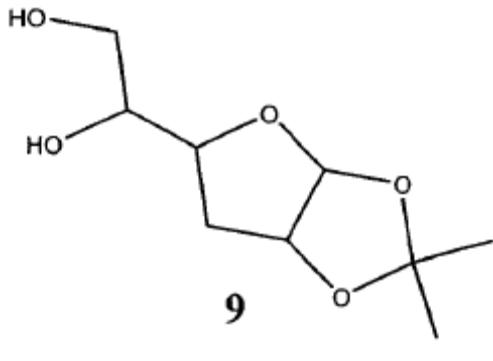


20 en la que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

(ii) reducir el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7) con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8)

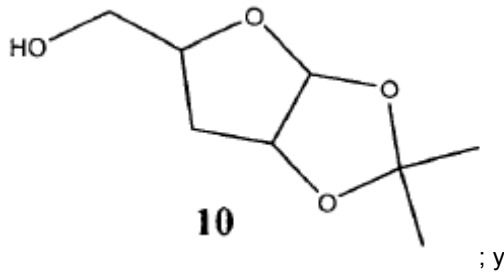


(iii) hidrolizar el compuesto de fórmula (8) con un ácido, formando un compuesto de fórmula (9)



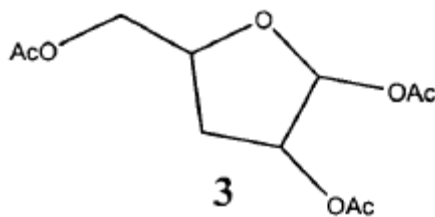
5

(iv) oxidar el compuesto de fórmula (9) con un agente oxidante, seguido de reducción con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (10)

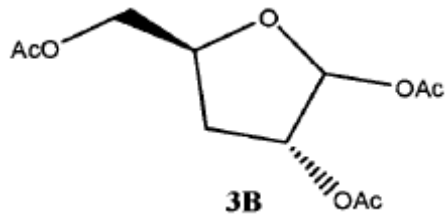


; y

10 (v) acetilar el compuesto de fórmula (10) con un agente acetilante en presencia de un catalizador ácido, formando el compuesto de fórmula (3)

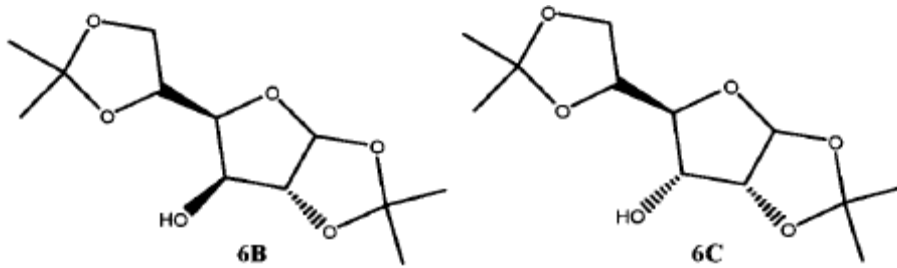


13. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (3B)



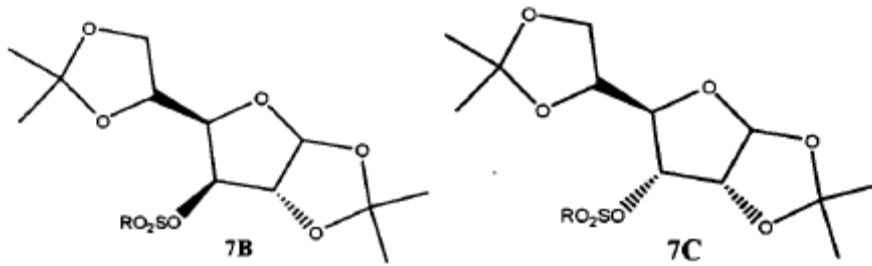
se preparara con un procedimiento que comprende:

- (i) sulfonar un compuesto de fórmula (6B), fórmula (6C), o mezclas de los mismos con un agente sulfonante y una base



5

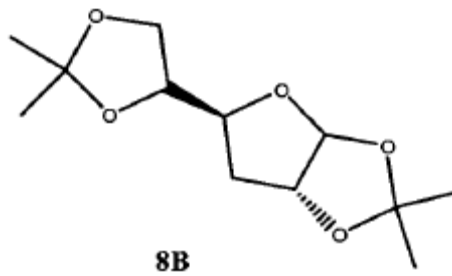
formando un compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7B), fórmula (7C) o mezclas de los mismos



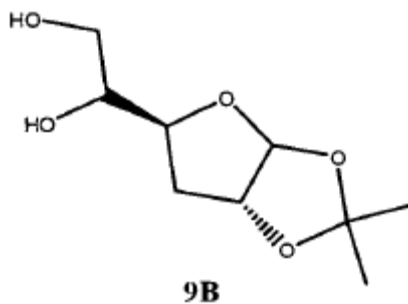
en las que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

- (ii) reducir el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7B), fórmula (7C) o mezclas de los mismos con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (8B)

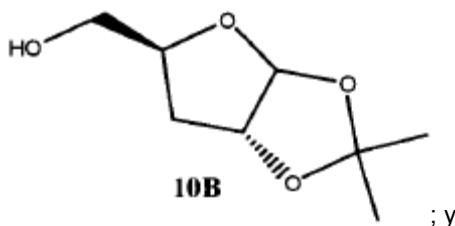
10



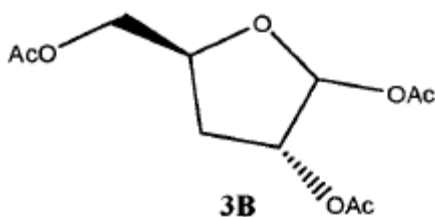
- (iii) hidrolizar el compuesto de fórmula (8B) con un ácido, formando un compuesto de fórmula (9B)



(iv) oxidar el compuesto de fórmula (9B) con un agente oxidante, seguido de reducción con un agente reductor, formando un compuesto de fórmula (10B)



5 (v) acetilar el compuesto de fórmula (10B) con un agente acetilante en presencia de un catalizador ácido, formando el compuesto de fórmula (3B)



10 14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente sulfonante se selecciona del grupo consistente en anhídrido alquilsulfónico, haluro alquilsulfónico, anhídrido sulfónico aromático, haluro sulfónico aromático y mezclas de los mismos, o

en el que el agente sulfonante se selecciona del grupo consistente en anhídrido trifílico, cloruro de tosilo, anhídrido metanosulfónico y haluro metanosulfónico y mezclas de los mismos, o

en el que el agente sulfonante es anhídrido trifílico.

15 15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente reductor es un compuesto de borohidruro o un compuesto de hidruro de aluminio,

en el que el agente reductor se selecciona preferiblemente del grupo consistente en borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de tetraalquilamonio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de magnesio, borohidruro de calcio, triacetoxiborohidruro de sodio y mezclas de los mismos; o

20 en el que el ácido de la secuencia de reacción (iii) es un ácido orgánico o un ácido inorgánico opcionalmente diluido en agua, o

en el que el agente oxidante se selecciona del grupo consistente en peryodato de sodio y acetato de plomo, o

en el que el catalizador ácido se selecciona del grupo consistente en ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico y mezclas de los mismos, o

en el que R es CF₃, CH₃ o -C₆H₄CH₃, o

25 en el que la base de la secuencia de reacción (i) es al menos una seleccionada del grupo consistente en piridina, trietilamina, imidazol y diisopropiletilamina, o

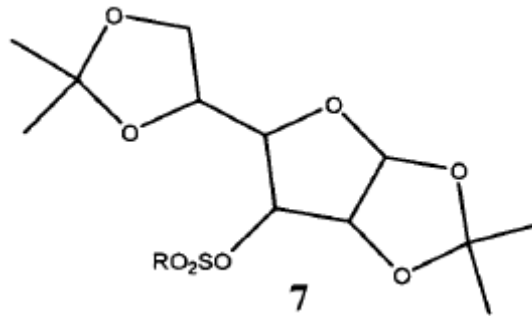
en el que se utiliza diclorometano en la secuencia de reacción (i), o

en el que se utiliza un disolvente aromático en la secuencia de reacción (ii), o

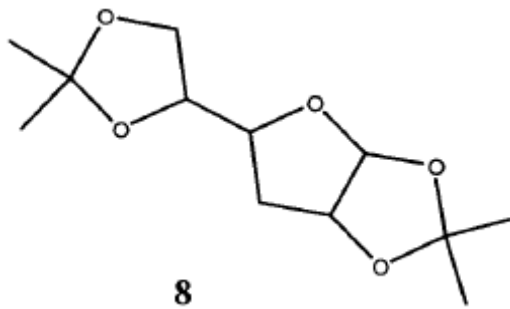
en el que se realiza la secuencia de reacción (iv) en un disolvente metanol, un disolvente cloruro de metileno, un disolvente metanol/cloruro de metileno o un disolvente metanol/agua, o

5 en el que la secuencia de reacción (v) se realiza en un disolvente ácido acético, disolvente ácido acético/orgánico o disolvente ácido acético/agua.

16. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que reducir el compuesto sustituido con sulfonilo de fórmula (7)

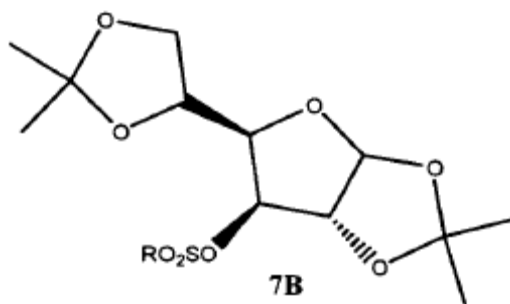


comprende reducir el compuesto sustituido con sulfonilo con un agente reductor borohidruro, formando un compuesto de fórmula (8)

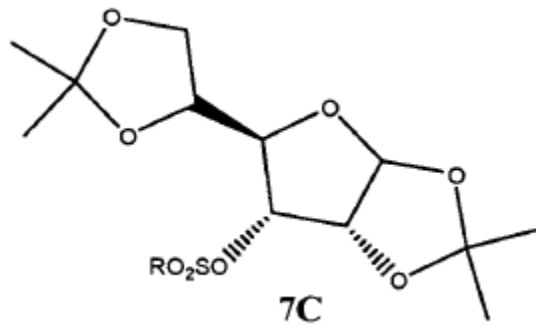


10

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (7) es un compuesto de glucofuranosa de fórmula 7B



un compuesto de alofuranosa de fórmula 7C



o una mezcla de ambos, o

en el que el compuesto sustituido con sulfonilo es un compuesto sustituido con triflato,

en el que la furanosa sustituida con triflato se reduce preferiblemente con borohidruro de tetrabutilamonio,

5 en el que el agente reductor borohidruro es borohidruro de tetrabutilamonio, o

en el que el agente acetilante es anhídrido acético o cloruro acético.

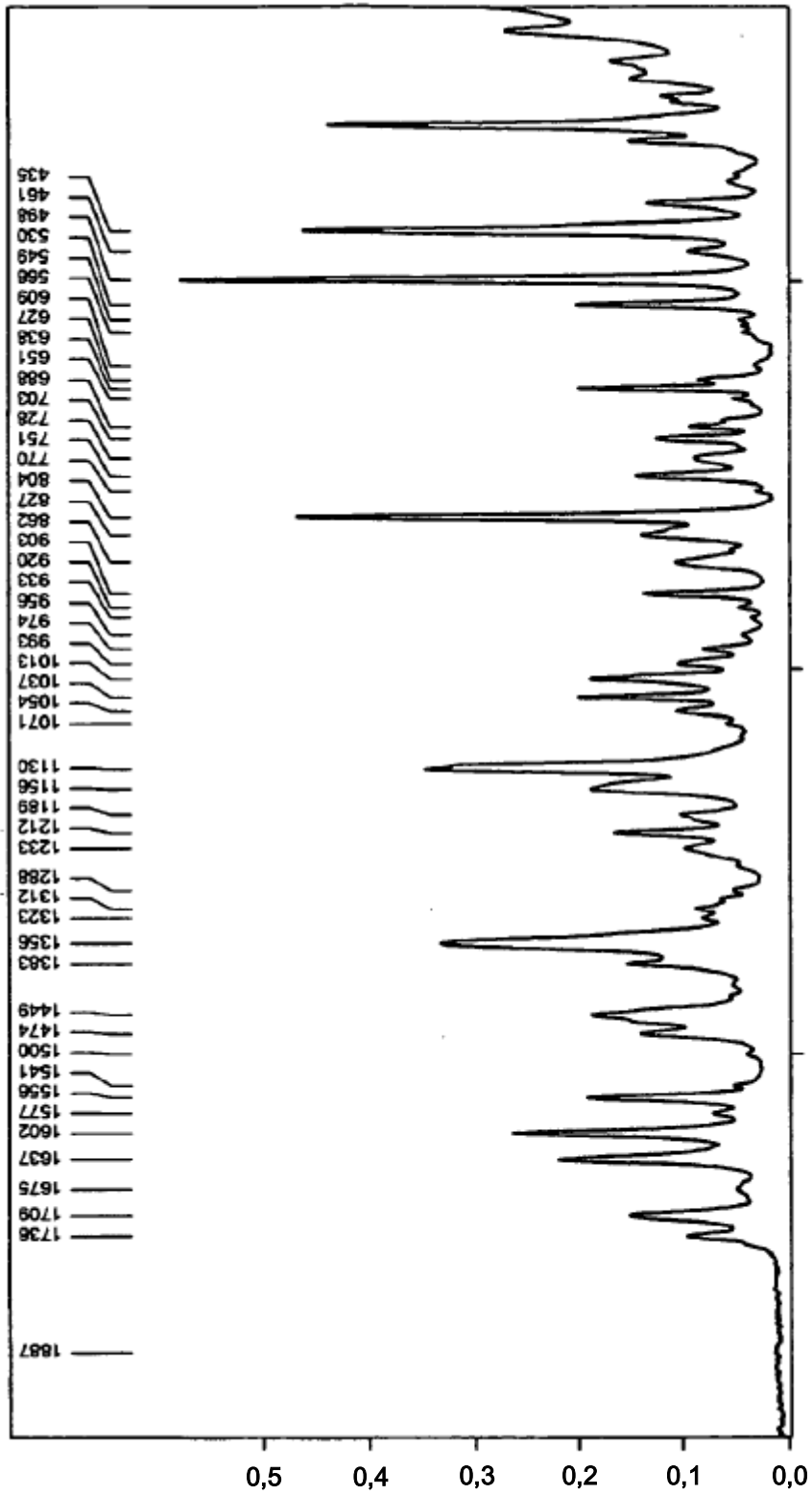


Fig.1: Espectro de FT-Raman de fórmula (1)

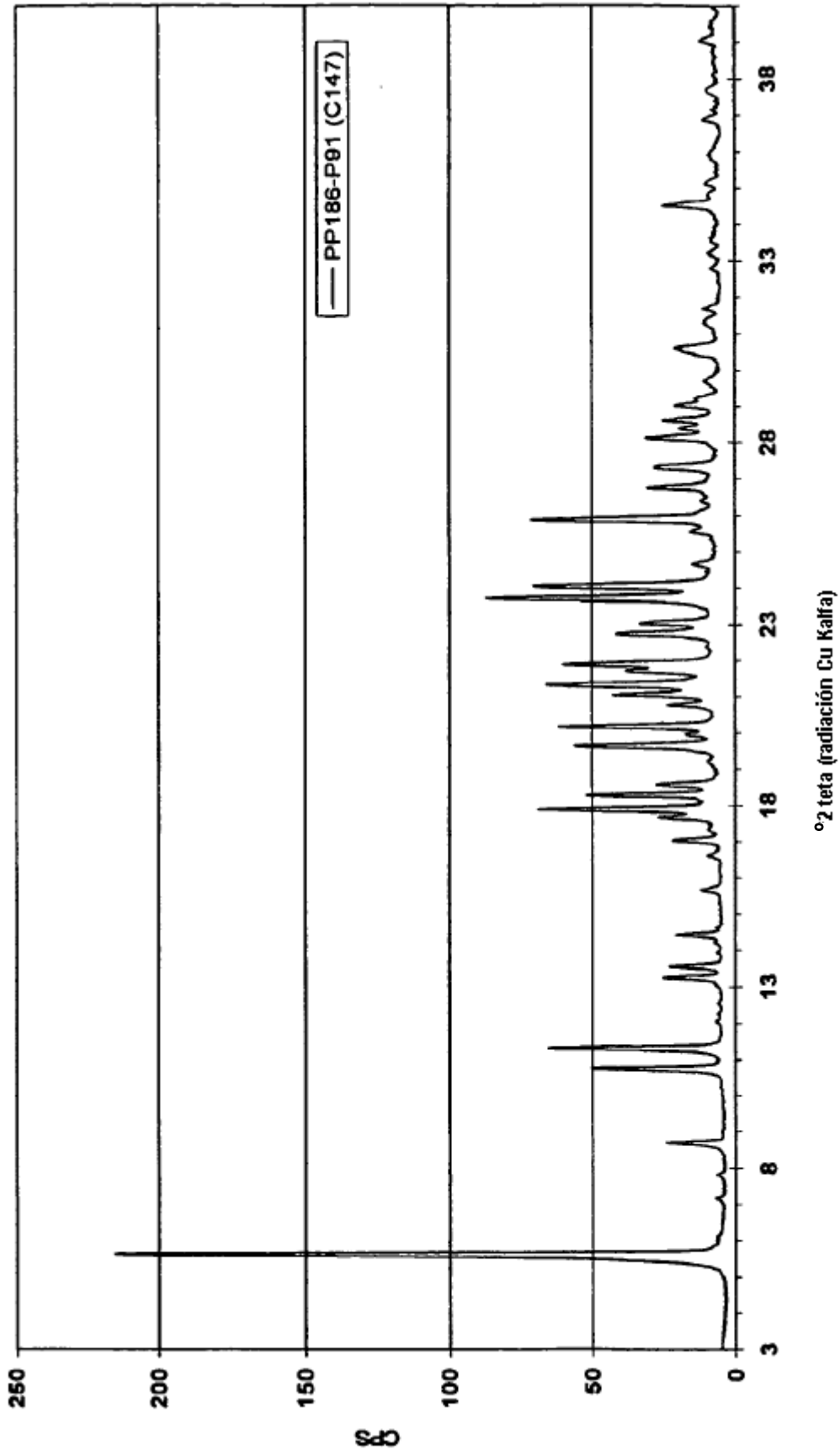


Fig. 2: Patrón de PXRD de fórmula (1)