

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 891**

51 Int. Cl.:

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2004 E 04785930 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1758916**

54 Título: **Nucleosidos de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina y usos de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2013

73 Titular/es:

**ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3115 MERRYFIELD ROW
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**AVERETT, DEVRON, R.;
WEBBER, STEPHEN, E.;
LENNOX, JOSEPH, R.;
RUEDEN, ERIK, J.;
CLARK, DAVID LOUIS y
XIANG, ALAN, X.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 399 891 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

Nucleósidos de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nucleósidos de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos que tienen actividad inmunomoduladora. La invención también se refiere al uso terapéutico o profiláctico de dichos compuestos y composiciones y a procedimientos de tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, mediante la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Las últimas décadas han sido testigo de esfuerzos significativos dedicados a la exploración de posibles usos terapéuticos de análogos de nucleósidos de D y L-purina. Actualmente se comercializan una serie de análogos de nucleósidos como fármacos antivíricos, incluidos los inhibidores de transcriptasa inversa del VIH (AZT, ddI, ddC, d4T y 3TC).

15 También se han explorado en busca de inmunomoduladores una diversidad de análogos de nucleósidos de D y L-purina. Se ha mostrado que análogos de guanosina que tienen sustituyentes en las posiciones 7 y/u 8, por ejemplo, estimulan el sistema inmunitario. Véase Reitz y col. *J. Med. Chem.*, 37, 3561-78 (1994); Michael y col., *J. Med. Chem.*, 36, 343 1-36 (1993). En otra investigación, la patente de Estados Unidos N° 5.821.236 de Krenitsky y col. divulga derivados 6-alcoxi de derivados de arabinofuranosil purina que son útiles para tratamiento tumoral. También se informa en la patente de Estados Unidos N° 5.539.098 de Krenitsky y col. de inhibidores del virus de la varicela zóster, incluidos ésteres de 5'-O-propionilo y de 5'-O-butililo de 2-amino-6-metoxi-9-(β-D-arabinofuranosil)-9H-purina. Se ha mostrado que la 7-desazaguanosina y análogos muestran actividad antivírica en ratones contra una diversidad de virus de ARN, incluso cuando el compuesto carece de propiedades antivíricas en cultivo celular. Los nucleósidos y nucleótidos de 3-desazaguanina también han demostrado un espectro significativamente amplio de actividad antivírica contra determinados virus de ADN y ARN. Revankar y col., *J. Med. Chem.*, 27, 1489-96 (1984).
20 Determinados C-nucleósidos de 7 y 9-desazaguanina muestran la capacidad de proteger contra un ataque letal por virus de Semliki Forest. Girgis y col., *J. Med. Chem.*, 33, 2750-55 (1990). En la patente de Estados Unidos N° 4.328.336 de Robins y col. se divulgan nucleósidos de 6-sulfenamida y 6-sulfinamida purina seleccionados que han demostrado actividad antitumoral significativa.

30 En la patente de Estados Unidos N° 5.041.542 de Robins y col. se divulgan determinados nucleósidos de pirimido[4,5-d]pirimidina que son eficaces en el tratamiento contra L1210 en ratones BDF1. Se ha sugerido que estos nucleósidos en particular lo son como consecuencia de su papel inmunomodulador. Véase Bonnet y col., *J. Med. Chem.*, 36, 635-53 (1993). Asimismo, Wang y col. (publicación internacional de la OMPI N° WO 98/16184) informan de que los compuestos de L-nucleósidos de purina y análogos de los mismos se usaron para tratar una infección, infestación, una neoplasia, una enfermedad autoinmunitaria o para modular aspectos del sistema inmunitario. Además, la 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina que demuestra inactividad significativa, que incluye proliferación de células del bazo murinas y actividad *in vivo* contra el virus de Semliki Forest, se divulga en las patentes de Estados Unidos N° 5.041.426 y 4.880.784 de Robins y col.

40 Otro posible objetivo de la inmunomodulación implica la estimulación o supresión de linfocinas Th1 y Th2. Las células tipo 1 (Th1) producen interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF-α) e interferón gamma (IFN-γ) y son responsables principalmente de la inmunidad mediada por células tal como la hipersensibilidad de tipo retardado y la inmunidad antivírica. Las células de tipo 2 (Th2) producen interleucinas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13 y están implicadas principalmente en ayudar en respuestas inmunitarias humorales tales como las observadas en respuesta a alérgenos. Véase, por ejemplo, Mosmann, *Annu. Rev. Immunol.*, 7, 145-73 (1989). Se ha mostrado que análogos de D-guanosina provocan diversos efectos sobre linfocinas IL1, IL-6, INFα y TNFα (indirectamente) *in vitro* (Goodman, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 579-88 (1988); en la patente de Estados Unidos N° 4.746.651 de Goodman) e *in vivo* (Smee y col., *Antiviral Res.*, 15, 229 (1991); Smee y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33, 1487-92 (1989)). No obstante, la capacidad de los análogos de D-guanosina tales como 7-tio-8-oxoguanosina para modular citocinas de tipo 1 o tipo 2 directamente en linfocitos T fue ineficaz o no se había descrito.

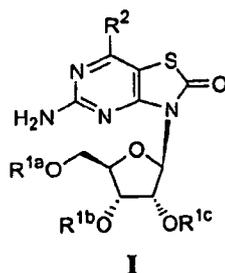
50 El documento WO 03/045968 describe nucleósidos de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La toxicidad oral y la absorción gastrointestinal de estos compuestos son mejorables.

Además, se sabe que la administración oral de muchos análogos de nucleósidos de purina está sujeta a dificultades resultantes de una mala absorción, una solubilidad escasa o la degradación en el tubo digestivo como consecuencia de condiciones ácidas o alcalinas o la acción de enzimas y/o combinaciones de estos fenómenos. De este modo, existe aún la necesidad de análogos de nucleósidos de purina con disponibilidad oral, tolerabilidad y administración mejoradas que se usan para modular aspectos del sistema inmunitario.

Sumario de la invención

La presente invención ha abordado esta necesidad mediante el descubrimiento de nucleósidos de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (dichos compuestos, profármacos, metabolitos, sales y solvatos se denominan colectivamente "agentes") que se describen más adelante, que son útiles como inmunomoduladores.

En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C en un paciente con necesidad de ello que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un nucleósido de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina. En el presente documento se describen compuestos de fórmula I



en la que:

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son independientemente H, -C(O)R³, un grupo aminoácido L, D o racémico -C(O)CH₂NHR⁴, -C(O)CH(alquilo C₁₋₆)NHR⁴, o R^{1b} y R^{1c} son colectivamente -C(O)-, que junto con los átomos de oxígeno forma un anillo de carbonato de cinco miembros;

R² es H, OR⁵ o N(R⁶)₂;

R³ es un alquilo C₁₋₁₈;

R⁴ es H, -C(O)CH(alquilo C₁₋₆)NH₂ o -C(O)CH(CH₂-arilo)NH₂

R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₇, -(CR⁷R⁸)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CR⁷R⁸)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR⁷R⁸)_t(C₄-C₁₀ heterocíclico), -(CR⁷R⁸)_{t-1}OH, -(CR⁷R⁸)_{t-0}CO₂alquilo C₁-C₁₈ y (CR⁷R⁸)_{t-0}N(R⁹)CO₂alquilo C₁₋₁₈ y SO₂(arilo), en el que t es un número entero de 0 a 6 a menos que se indique lo contrario y en el que los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y heterocíclico de los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, -NH-arilo, -N(alquil)(arilo), -N(arilo)₂, -NHCHO, -NHC(O)alquilo, -NHC(O)arilo, -N(alquil)C(O)H, -N(alquil)C(O)alquilo, -N(aril)C(O)H, -N(aril)C(O)alquilo, -NHC(O)alquilo, N(alquil)CO₂alquilo, -NHC(O)NH₂, -N(alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)N(alquilo)₂, -N(alquil)C(O)NH-alquilo, N(alquil)C(O)N(alquilo)₂, -NHCO₂-alquilo, -N(alquil)SO₂-alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)arilo, -OC(O)alquilo, -OC(O)arilo, -CO₂alquilo, -CO₂-arilo, -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH-arilo, -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -S(O)alquilo, -S(O)arilo, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo y -SO₂N(alquilo)₂;

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o conjuntamente con nitrógeno forma un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y

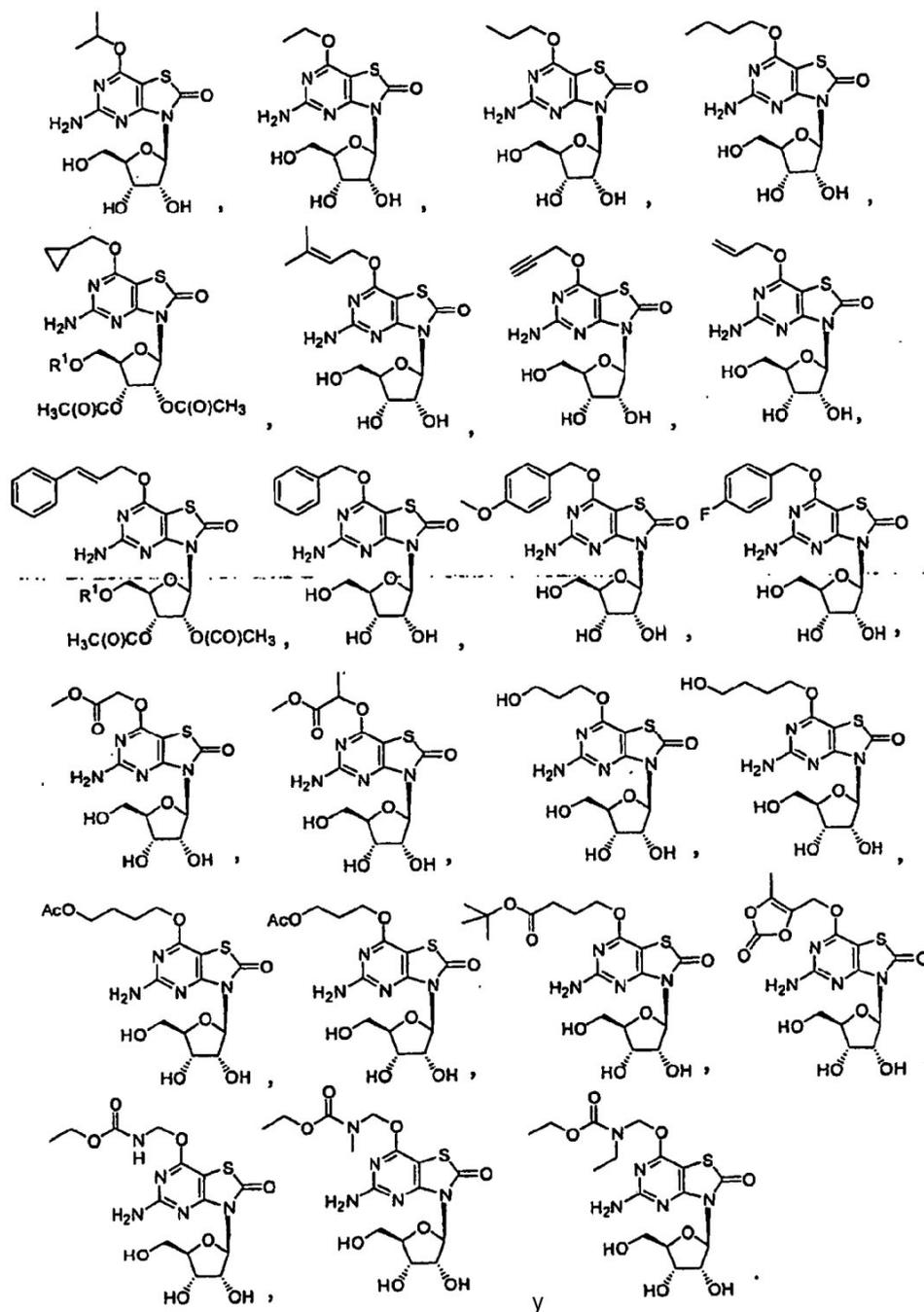
R⁹ es H, alquilo C₁₋₆ o -CH₂-arilo;

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I, en la que R² es H u OR⁵, con la condición de que R⁵ no sea -CH₃, y además con la condición de que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea H cuando R² sea H.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I, en la que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son independientemente H, -C(O)R³, un grupo aminoácido L, D o racémico -C(O)CH(alquilo C₁₋₆)NH₂; R² es OR⁵; R³ es un alquilo C₁₋₁₈; R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₇, -(CR⁷R⁸)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CR⁷R⁸)_t(C₄-C₁₀ heterocíclico) y (CR⁷R⁸)_{t-0}N(R⁹)CO₂alquilo C₁₋₁₈, en el que t es un número entero de 0 a 4 a menos que se indique lo contrario y en el que los restos alquilo, alquenilo, arilo y heterocíclico de los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -CO₂-alquilo, -CO₂-arilo, -OC(O)alquilo y -OC(O)arilo; R⁷ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆; y R⁹ es H, -

CH₃ o -CH₂CH₃.

También se describen en el presente documento compuestos



5 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I, en la que R² es H, en la que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es H.

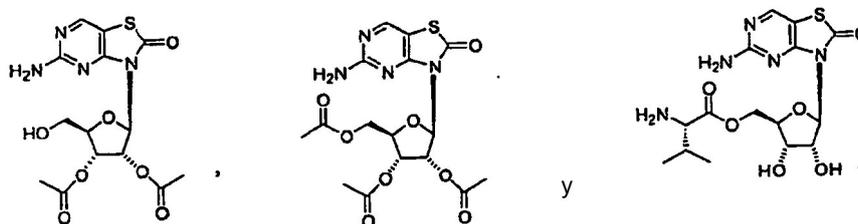
También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I en la que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son independientemente H, -C(O)R³, un grupo aminoácido L, D o racémico -C(O)CH(alquilo C₁₋₆)NH₂; R² es H; y R³ es un alquilo C₁₋₁₈, en la que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es H.

10 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I en la que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son independientemente H, -C(O)R³, un grupo aminoácido L, D o racémico -C(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂; R² es H; y R³ es CH₃, en la que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es H.

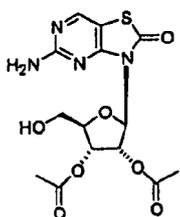
También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I en la que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son independientemente H o -C(O)R³; R² es H; y R³ es CH₃, en la que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no es H.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I en la que R^{1a} es H y R^{1b} y R^{1c} son -C(O) R^3 ; R^2 es H; y R^3 es CH_3 .

En un aspecto general, la invención se refiere a compuestos seleccionados de entre:



5 En otra realización más, un compuesto de la invención es



10 La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos, profármacos o metabolitos de la invención de fórmula I. También se describen procedimientos ventajosos para preparar los compuestos inventivos.

15 Los compuestos inventivos son útiles como potenciadores del sistema inmunitario y tienen determinadas propiedades del sistema inmunitario que incluyen modulación, mitogenicidad, aumento y/o potenciación o son intermedios de compuestos que tienen estas propiedades. Se espera que los compuestos expresen efectos al menos sobre las células citolíticas naturales, macrófagos y linfocitos del sistema inmunitario de un huésped. Debido a estas propiedades, son útiles como agentes antivíricos y antitumorales o como intermedios de agentes antivíricos y antitumorales. Pueden usarse para tratar a un huésped afectado sirviendo como los ingredientes activos de composiciones farmacéuticas adecuadas.

20 En un aspecto de la invención, los compuestos inventivos se usan para tratar una amplia serie de enfermedades víricas en mamíferos, incluidos seres humanos, administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Las enfermedades víricas que se contemplan para ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen infecciones agudas y crónicas provocadas por virus tanto de ARN como de ADN. Sin limitar de ningún modo la serie de enfermedades víricas que pueden tratarse, los compuestos inventivos son particularmente útiles en el tratamiento de infecciones provocadas por adenovirus, citomegalovirus, virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), flavivirus que incluyen el virus de la fiebre amarilla y el virus de la hepatitis C (VHC), herpes simple de tipo 1 y 2, herpes zóster, herpesvirus 6 humano, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus del sarampión, virus paragrípala, poliovirus, poxvirus (incluidos el virus de la viruela y el virus de la viruela de los simios), rinovirus, virus respiratorio sincicial (VRS), múltiples familias de virus que provocan fiebres hemorrágicas, incluidos los arenavirus (LCM, virus de Junín, virus de Machupo, virus de Guanarito y fiebre de Lassa), los bunyavirus (hantavirus y fiebre del valle del Rift) y filovirus (virus del Ébola y de Marburgo), una variedad de virus de encefalitis incluidos virus del Nilo occidental, virus de LaCrosse, virus de la encefalitis de California, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de Kysanur Forest y virus transmitidos por garrapatas tales como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

35 En otro aspecto de la invención, los compuestos inventivos se usan para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y de protozoos en mamíferos administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Se contempla que se pueden tratar la amplia serie de microorganismos patógenos con los compuestos de la presente invención, incluidos sin limitación los organismos que son resistentes a antibióticos. La capacidad de los compuestos inventivos para activar múltiples componentes del sistema inmunitario evita mecanismos de resistencia que comúnmente se encuentra que reducen la sensibilidad a antibióticos y, por ello, al tratamiento de infecciones en un mamífero provocadas por dichos microorganismos resistentes mediante compuestos inventivos es una utilidad particular de la presente invención.

40 En otro aspecto de la invención, se utilizan compuestos inventivos para tratar tumores en mamíferos administrando

al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Los tumores o cánceres que se contemplan para ser tratados incluyen los provocados por virus, y el efecto puede implicar inhibir la transformación de células infectadas con virus a un estado neoplásico, inhibir la propagación de virus de células transformadas a otras células normales y/o detener el crecimiento de células transformadas por virus. Se espera que los compuestos inventivos sean útiles contra un amplio espectro de tumores incluidos, pero sin limitación, carcinomas, sarcomas y leucemias. En dicha clase se incluyen carcinomas de mama, colon, vejiga, pulmón, próstata, estómago y páncreas y leucemias linfoblásticas y mielógenas.

En otro aspecto de la invención el uso de los compuestos inventivos es para la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero. En este aspecto, el efecto puede relacionarse con la modulación de alguna porción del sistema inmunitario del mamífero, especialmente la modulación de actividades de citocinas de Th1 y Th2, incluidas, pero sin restricción, la familia de interleucinas, por ejemplo de IL-1 a IL-12, y otras citocinas tales como TNF alfa, e interferones que incluyen interferón alfa, interferón teta e interferón gamma y sus efectores posteriores. Cuando tiene lugar la modulación de citocinas Th1 y Th2, se contempla que la modulación pueda incluir la estimulación tanto de Th1 como de Th2, la supresión tanto de Th1 como de Th2, la estimulación bien de Th1 o bien de Th2, y la supresión de la otra, o una modulación bimodal en la que un efecto sobre los niveles de Th1/Th2 (tal como una supresión generalizada) tenga lugar a una concentración elevada, mientras que otro efecto (tal como la estimulación bien de Th1 o bien de Th2 y la supresión de la otra) tenga lugar a una concentración más reducida.

En otro aspecto de la invención, se administran composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto inventivo en una dosis terapéuticamente eficaz a un mamífero que reciben fármacos antiinfecciosos no incluidos en los compuestos inventivos. En un aspecto preferente de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto inventivo se administran en una dosis terapéuticamente eficaz con fármaco(s) antiinfeccioso(s) que actúan directamente sobre el agente infeccioso para inhibir el crecimiento de, o destruir, el agente infeccioso.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de los compuestos inventivos para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infección por virus de la hepatitis C en un mamífero con necesidad de ello, preferentemente en un ser humano con necesidad de ello.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de los compuestos inventivos para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infección por virus de la hepatitis C en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de los compuestos inventivos para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infección por virus de la hepatitis C en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un agente terapéutico adicional, preferentemente un agente antivírico adicional.

En un aspecto preferente de la invención, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inventivo proporciona administración y disponibilidad oral mejoradas como inmunomodulador. En otro aspecto preferente de la invención, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inventivo proporciona enmascaramiento de la estructura activa cuando el agente pasa a través del tejido linfático que recubre el estómago, minimizando de este modo la activación de este tejido y permitiendo una tolerabilidad oral mejorada.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación gráfica de niveles en plasma de isatoribina (1) e interferón alfa en ratones.

La figura 2 es una representación gráfica de cambios en la carga vírica en pacientes infectados con el VHC que reciben isatoribina (1).

45 Descripción detallada de la invención y realizaciones preferentes

Cuando se usan los términos siguientes en la presente memoria descriptiva, se usan tal como se definen a continuación:

Los términos “que comprende” y “que incluye” se usan en el presente documento en su sentido más abierto, no limitante.

50 El término “nucleósido” se refiere a un compuesto compuesto por cualquier resto pentosa o pentosa modificada unido a una posición específica de un heterociclo o a la posición natural de una purina (posición 9) o pirimidina (posición 1) o a la posición equivalente en un análogo.

El término “purina” se refiere a heterociclos bicíclicos nitrogenados.

El término “pirimidina” se refiere a heterociclos monocíclicos nitrogenados.

El término "D-nucleósidos" se refiere a los compuestos nucleósidos que tienen un resto de azúcar D-ribosa (por ejemplo, adenosina).

El término "L-nucleósidos" se refiere a los compuestos nucleósidos que tienen un resto de azúcar L-ribosa.

5 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos (incluidos restos bicíclicos y espirocíclicos, condensados y con puente), o una combinación de los restos anteriores. Para que un grupo alquilo tenga restos cíclicos, el grupo debe tener al menos tres átomos de carbono.

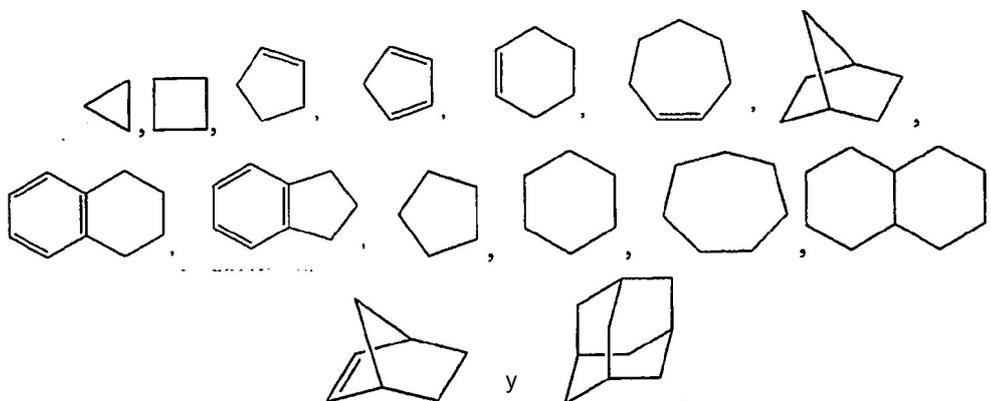
10 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono, en los que el alquilo es tal como se ha definido anteriormente e incluye los isómeros E y Z de dicho resto alqueno.

El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono, en los que el alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

15 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo, en los que el alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo y "Ac" significa acetilo.

20 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado, espiro o no condensado, bicíclico o tricíclico, al que se refiere el presente documento, que contiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 5-8 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen anillos monocíclicos que tienen de 3 a 7, preferentemente 3-6, átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo derivan, sin limitación, de, los siguientes:

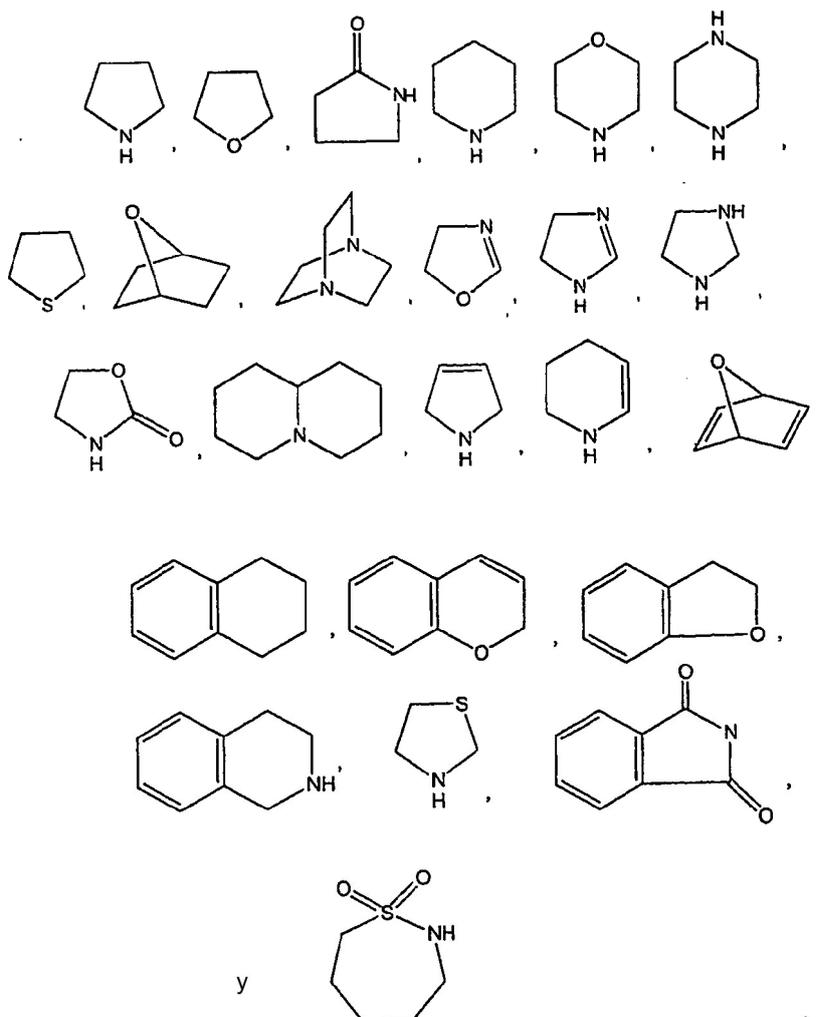


25 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

30 El término "heterocíclico de 4-10 miembros", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de entre O, S y N, en el que cada grupo heterocíclico tiene 4-10 átomos en su sistema anular, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema anular, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es el acetidinilo (derivado de acetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es el quinolinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, diacepinilo, tiacepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolicinilo, ftalacinilo, piridacinilo, triacinilo, isoindolilo,

40

- 5 pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos en C o unidos en N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido en N) o imidazol-3-ilo (unido en C). El heterocíclico de 4-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo(s) de carbono, azufre o nitrógeno de anillo con uno o dos oxo por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos con restos oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Otros ejemplos ilustrativos de heterocíclico de 4-10 miembros derivan, sin limitación, de los siguientes:



- 15 En los compuestos de fórmula I en los que se usan términos tales como $(CR^7R^8)_t$, R^7 y R^8 pueden variar con cada iteración de t superior a 1. Por ejemplo, cuando t es 2 el término $(CR^7R^8)_t$ puede ser igual a $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ o cualquier número de restos similares que entren dentro del alcance de las definiciones de R^7 y R^8 .

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

- 20 El término "prevenir" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición de la invención para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en pacientes a los que se ha diagnosticado que tienen la enfermedad o que están en riesgo de desarrollar dicha enfermedad. El término también abarca prevenir la progresión adicional de la enfermedad en pacientes que ya la padecen o que tienen síntomas de dicha enfermedad.

- 25 El término "paciente" o "sujeto" significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.) o un mamífero, incluidos animales quiméricos y transgénicos y mamíferos. En el tratamiento o prevención de una infección por VHC, el término "paciente" o "sujeto" significa preferentemente un mono o un ser humano, del modo más preferente un ser humano. En una realización específica el paciente o sujeto está infectado por, o expuesto al virus de la hepatitis C. En determinadas realizaciones, el paciente es un paciente humano bebé (edad 0-2), niño (edad 2-17), adolescente (edad 12-17), adulto (edad 18 y

superior) o geriátrico (edad 70 y superior). Además, el paciente incluye pacientes inmunodeprimidos tales como pacientes positivos para VIH, pacientes de cáncer, pacientes sometidos a inmunotratamiento o a quimioterapia. En una realización en particular, el paciente es un individuo sano, es decir, que no presenta síntomas de otras infecciones víricas.

5 El término una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto de la invención suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o prevención de enfermedades víricas, para retardar o minimizar síntomas asociados con la infección vírica o enfermedad inducida de forma vírica, o para curar o mejorar la enfermedad o infección o causa 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 abarca preferentemente una cantidad no tóxica que mejora el tratamiento general, reduce o anula síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de, o actúa en sinergia con, otro agente terapéutico.

15 El término una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para dar como resultado la prevención de la infección, recurrencia o propagación de la infección vírica. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a una cantidad suficiente para prevenir la enfermedad inicial o la recurrencia o propagación de la infección o una enfermedad asociada con la infección. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término abarca preferentemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de, o actúa en sinergia con, otro agente profiláctico o terapéutico.

20 El término “en combinación” se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente y de un modo tal que sus efectos respectivos sean aditivos o sinérgicos.

El término “tratamiento” se refiere a:

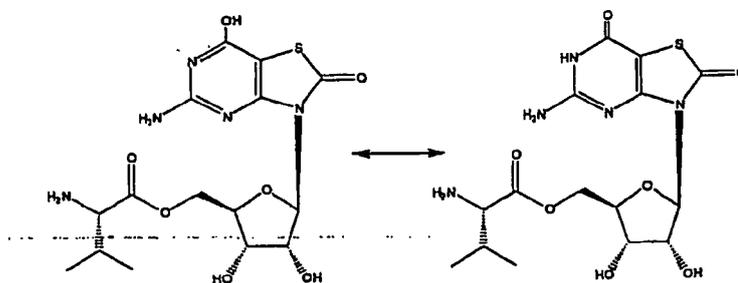
(i) evitar que una enfermedad, trastorno o afección tenga lugar en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero al que no se le ha diagnosticado todavía que la tiene;

25 (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo y

(iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

30 Los términos “ α ” y “ β ” indican la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química tal como se representa. Los compuestos descritos en el presente documento tienen todos la configuración de D-furanosilo.

35 Los compuestos inventivos pueden mostrar el fenómeno de la tautomería. Aunque la fórmula I no puede representar expresamente todas las formas tautómeras posibles, se entenderá que la fórmula I pretende representar cualquier forma tautómera del compuesto representado y no se limita meramente a un compuesto específico de la forma representada por los dibujos de la fórmula. Por ejemplo, se entenderá para la fórmula I que independientemente de si los sustituyentes se muestran o no en su forma enol o su forma ceto, representan el mismo compuesto (tal como se muestra en el ejemplo siguiente).



40 Algunos de los compuestos inventivos pueden estar presentes en forma de estereoisómeros únicos (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos estos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de los mismos entren dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en forma ópticamente pura.

45 Tal como entiende de forma general un experto en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente en uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro) y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferentemente,

los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es al menos un 90 % ópticamente pura, es decir, una forma que contiene al menos el 90 % de un solo isómero (80 % de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d.")), más preferentemente al menos el 95 % (90 % de e.e. o de e.d.), incluso más preferentemente el 97,5 % (95 % de e.e. o de e.d.) y del modo más preferente al menos el 99 % (98 % de e.e. o de e.d.).

Adicionalmente, se pretende que los compuestos inventivos abarquen formas solvatadas, así como no solvatadas, de las estructuras identificadas. Por ejemplo, se incluyen compuestos de la estructura indicada tanto en forma hidratada como no hidratada.

Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Además de los compuestos inventivos, la invención incluye profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y metabolitos.

"Un profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto específico o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto antes de mostrar su(s) efecto(s) farmacológico(s). Típicamente, el profármaco se formula con el/los objetivo(s) de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). El profármaco puede prepararse fácilmente a partir de compuestos de fórmula I usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, 1, 172-178, 949-982 (1995). Véase también Bertolini y col., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan y col., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen y col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear y col., *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul y col., *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); y Prox y col., *Xenobiol.*, 3, 103-112 (1992).

Se pretende que "un metabolito farmacéuticamente activo" signifique un producto farmacológicamente activo producido por el metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Después de entrar en el organismo, la mayor parte de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que generalmente afectan a la polaridad de los compuestos inventivos, alteran el modo en el que los fármacos se distribuyen en, y se excretan del, organismo. No obstante, en algunos casos, se requiere el metabolismo de un fármaco para lograr un efecto terapéutico. Por ejemplo, fármacos contra el cáncer de la clase de antimetabolitos deben convertirse en sus formas activas después de haber sido transportados a una célula cancerosa.

Dado que la mayor parte de los fármacos experimentan transformaciones metabólicas de algún tipo, las reacciones bioquímicas que tienen un papel en el metabolismo de fármacos pueden ser numerosas y diversas. El sitio principal del metabolismo de fármacos es el hígado, aunque también pueden participar otros tejidos.

Una característica principal de muchas de estas transformaciones es que los productos metabólicos, o "metabolitos", son más polares que los fármacos originales, aunque un fármaco polar produce algunas veces un producto menos polar. Las sustancias con coeficientes de reparto lípido/agua altos, que pasan fácilmente a través de membranas, también difunden de vuelta fácilmente desde la orina tubular a través de células tubulares renales al plasma. Por lo tanto, dichas sustancias tienden a tener una eliminación renal baja y una persistencia alta en el organismo. Si un fármaco se metaboliza dando un compuesto más polar, uno con un coeficiente de reparto más bajo, su reabsorción tubular se reducirá enormemente. Además, los mecanismos de secreción específicos de aniones y cationes en los túbulos renales proximales y en las células parenquimatosas hepáticas operan sobre sustancias muy polares.

Como ejemplo específico, la fenacetina (acetofenetidina) y la acetanilida son agentes analgésicos y antipiréticos suaves, pero se transforman en el organismo en un metabolito más polar y más eficaz, p-hidroxiacetanilida (paracetamol), que se usa en la actualidad ampliamente. Cuando se administra una dosis de acetanilida a una persona, los metabolitos sucesivos aumentan y disminuyen en el plasma secuencialmente. Durante la primera hora, la acetanilida es el componente principal en el plasma. En la segunda hora, cuando el nivel de acetanilida se reduce, la concentración de metabolito paracetamol alcanza un máximo. Finalmente, después de unas pocas horas, el componente principal en el plasma es un metabolito adicional que es inerte y puede excretarse del organismo. De este modo, las concentraciones en plasma de uno o más metabolitos, así como el fármaco mismo, pueden ser farmacológicamente importantes.

Se pretende que "una sal farmacéuticamente aceptable" signifique una sal que mantiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es deseable biológicamente, o de otra forma. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos y, en consecuencia, reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y

orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucorónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina o arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, el experto en la técnica entiende que los compuestos y sales de la invención pueden estar presentes en diferentes formas de cristales o polimórficas, todas las cuales se pretende que entren dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Procedimientos de tratamiento y prevención de infecciones víricas por hepatitis C

La presente invención proporciona el uso de los compuestos inventivos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por virus de la hepatitis C en un paciente con necesidad de ello.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos inventivos para la fabricación de un medicamento para introducir una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o combinación de dichos compuestos en el torrente circulatorio de un paciente en el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas por hepatitis C.

La medida de una dosis profiláctica o terapéutica del compuesto inventivo de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o prevención agudo o crónico de una infección variará, no obstante, con la naturaleza y gravedad de la infección, y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de la dosis, también variará según la infección que se va a tratar, la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Los regímenes de dosificación adecuados pueden seleccionarse fácilmente por parte de los expertos en la técnica considerando debidamente dichos factores.

El uso de la presente invención es particularmente adecuado para pacientes humanos. En particular, el uso y las dosis de la presente invención pueden ser útiles para pacientes inmunodeprimidos que incluyen, pero sin limitación, pacientes de cáncer, pacientes infectados con el VIH y pacientes con una enfermedad inmunodegenerativa. Además, el uso puede ser útil para pacientes inmunodeprimidos que se encuentren actualmente en estado de remisión. El uso y dosis de la presente invención también son útiles para pacientes sometidos a otros tratamientos antivíricos. El uso preventivo de la presente invención es particularmente útil para pacientes con riesgo de infección vírica. Estos pacientes incluyen, pero sin limitación, trabajadores sanitarios, por ejemplo médicos, enfermeros, cuidadores de centros de cuidados paliativos; personal militar; profesores, cuidadores de niños; pacientes que viajan a, o que viven en, países extranjeros, en particular países del tercer mundo, incluidos trabajadores sociales, misioneros y diplomáticos extranjeros. Finalmente, el uso y composiciones incluyen el tratamiento de pacientes refractarios o pacientes resistentes al tratamiento tales como resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, etc.

Dosis

La toxicidad y la eficacia de los compuestos de la invención puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación

DL₅₀/DE₅₀.

- Los datos obtenidos a partir de los ensayos en cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación de los compuestos para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos está preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la DE₅₀ con poca o nula toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el procedimiento de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma en circulación que incluye la Cl₅₀ (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima de síntomas) tal como se determina en cultivo celular; alternativamente, la dosis del compuesto de fórmula I puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma en circulación del compuesto que corresponde a la concentración requerida para lograr una magnitud fija de respuesta. Dicha información puede usarse para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.
- Los protocolos y composiciones de la invención se prueban preferentemente *in vitro* y después *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* que pueden usarse para determinar si la administración de un protocolo específico terapéutico indicado incluyen ensayos de cultivo celular *in vitro* en los que se exponen células que responden a los efectos de los compuestos de la invención al ligando y la magnitud de respuesta se mide mediante una técnica apropiada. La evaluación del compuesto de la invención se lleva a cabo después con respecto a la potencia del compuesto de la invención y del grado de conversión del profármaco de compuesto de la invención. Los compuestos para su uso en procedimientos de la invención pueden probarse en sistemas de modelos animales adecuados antes probarlos en seres humanos, incluidos, pero sin limitación, en ratas, ratones, pollos, vacas, monos, conejos, hámsteres, etc. Los compuestos pueden usarse después en los ensayos clínicos apropiados.
- La medida de una dosis profiláctica o terapéutica de un profármaco de compuesto de la invención de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o prevención agudo o crónico de una infección o afección variará con la naturaleza y gravedad de la infección, y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará según la infección que se va a tratar, la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Los regímenes de dosificación adecuados pueden seleccionarse fácilmente por parte de los expertos en la técnica con la debida consideración de dichos factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que se va a usar, y el peso y condición del paciente. Además, la dosis puede diferir para diversos compuestos de la invención particulares; las dosis adecuadas pueden predecirse sobre la base de las mediciones *in vitro* mencionadas anteriormente, en particular mediante el uso de dichas mediciones de isatoribina (1) a las que se refiere el compuesto de la invención y sobre la base de estudios animales, de modo que dosis más pequeñas sean adecuadas para los compuestos de la invención que muestran eficacia a concentraciones más bajas que otros compuestos de la invención cuando se miden en los sistemas descritos o referenciados en el presente documento. En general, la dosis por día se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos infectados por virus de la hepatitis C, se administran de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g por día en aproximadamente de una a cuatro tomas por días, preferentemente de 100 mg a 12 g por día, más preferentemente de 100 mg a 8000 mg por día.
- En una realización preferente para compuestos tales como profármacos de 3-β-D-ribofuralanositiazolo[4,5-d]pirimidinas se administran de 200 mg a 8000 mg por día en aproximadamente de una a cuatro tomas por día. Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una monodosis o en dosis divididas igualmente. 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 preferente, los compuestos de la invención se administran para proporcionar una distribución sistémica del compuesto dentro del paciente. En una realización relacionada, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el organismo.
- En otra realización, los compuestos de la invención se administran por vía oral, mucosal (incluidas sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, inyección intravenosa rápida, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica, los compuestos de la invención se administran por vía mucosal (incluidas sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, inyección intravenosa rápida, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica, los compuestos de la invención se administran por vía mucosal (incluidas sublingual, bucal, rectal, nsala o vaginal), parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, inyección intravenosa rápida, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En otra realización específica, los compuestos de la invención se administran por vía oral. En otra realización específica, los compuestos de la invención no se administran por vía oral.

Pueden administrarse diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes infecciones, como conocerán fácilmente los expertos en la técnica. De forma similar, las cantidades suficientes para tratar o prevenir dichas infecciones, pero insuficientes para provocar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con tratamientos convencionales también las abarcan las cantidades de dosificación y los esquemas de frecuencia de dosificación descritos anteriormente.

Tratamiento de combinación

El uso específico de la invención comprende además la administración de un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico distinto del compuesto de la invención). En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos y agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivíricos, agentes contra el cáncer, agentes inmunomoduladores, β -interferones, agentes alquilantes, hormonas o citocinas. En una realización preferente, la invención abarca la administración de un agente terapéutico adicional que es específico para el VHC o demuestra actividad anti-VHC.

Los compuestos inventivos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con antibióticos. Por ejemplo, pueden formularse con un macrólido (por ejemplo, tobramicina (Tobi®)), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprocilo (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 de aminoglucósido (por ejemplo, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomicina), antibióticos de anfenicol (por ejemplo, acidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (por ejemplo, rifamida y rifampina), carbacefemos (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, biapenemo e imipenemo), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatricia, cefacedona, ceftiozopran, cefpimizol, cefpiramida y cefpiroma), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefemos (por ejemplo, flomoxef y nioxalactama), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sodio, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamciclina, yodhidruro de penetamato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina y fencihicilina potasio), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clorotetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de las mismas (por ejemplo, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina y grepagloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona sodio y solasulfona), cicloserina, mupirocina y tuberina.

Los compuestos inventivos también pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, procloroperacina, prometacina, cloroproniacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxicina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclicina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, ineclicina, metalatal, metopimacina, nabilona, oxipendilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetón y mezclas de los mismos.

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un antidepresivo. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero sin limitación, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptán, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclocida, iproniacida, isocarboxacida, nialamida, octamoxina, fenelcina, cotinina, rolciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benacticina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintana, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxacina y cimeldina.

El compuesto inventivo puede administrarse o formularse en combinación con un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero sin limitación, anfotericina B, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, intratecal, flucitosina, miconazol, butoconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, ciclopirox, econazol, haloprogrina, naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulmina.

Los compuestos inventivos pueden 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, olsalacina, sulfasalacina, paracetamol, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato sodio, tolmetina, ceterolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sodio, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprocina, piroxicam, nieloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida; antagonistas de leucotrieno que incluyen, pero sin limitación, zileutón, aurotioglucosa, aurotiomalato sodio y auranofina; esteroides, incluidos, pero sin limitación, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de betametasona sodio, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sodio, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetona de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetona de triamcinolona; y otros agentes antiinflamatorios, incluidos, pero sin limitación, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona.

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con otro agente antivírico. Los agentes antivíricos útiles incluyen, pero sin limitación, inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos y análogos de nucleósidos. Los agentes antivíricos incluyen, pero sin limitación, cidovudina, aciclovir, gangciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viraamidina y ribavirina, así como foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, los alfa-interferones y beta interferones; adefovir, clevadina, entecavir, pleconarilo.

El compuesto inventivo puede administrarse o formularse en combinación con un agente inmunomodulador. Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato mofetilo, rapamicina (sirolimús), mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloamidinas (por ejemplo, leflunamida), moduladores de receptores de linfocitos T y moduladores de receptores de citocinas, miméticos de péptidos y anticuerpos (por ejemplo, fragmentos o fragmentos de unión a epítipo de Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)₂, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales o policlonales), moléculas de ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas de ácidos nucleicos antisentido y hélices triples), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores de receptores de linfocitos T incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-receptor de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cM-T412 (Boeringer), IDEC-CE9.1® (IDEC y SKB), Acm 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 inmunoconjugado unido a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales anti-ligando CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo, Xanelim (Genentech)) y anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-114 (IDEC)) y CTLA4-inmunoglobulina. Los ejemplos de moduladores de receptores de citocinas incluyen, pero sin limitación, receptores de citocinas solubles (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o un fragmento del mismo, y del dominio extracelular de un receptor de 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 citocinas (por ejemplo, anticuerpos anti-receptor de IFN, anticuerpos anti-receptor de IL-2 (por ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos anti-receptor de IL-4, anticuerpos anti-receptor de IL-6, anticuerpos anti-receptor de IL-10 y anticuerpos anti-receptor de IL-12), anticuerpos anti-citocinas (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).

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe enzimas víricas, incluidos, pero sin limitación, inhibidores de proteasas del VHC tal como BILN 2061 e inhibidores de la polimerasa NS5b tal como NM107 y su profármaco NM283 (Idenix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA).

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la polimerasa del VHC tal como los descritos en Wu, *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2003;3(3):207-19 o en combinación con compuestos que inhiben la función helicasa del virus tal como los descritos en Bretner M, y col. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2003;22(5-8)1531, o con inhibidores de otros objetivos específicos del VHC tales como los descritos por Zhang X. *IDrugs.* 2002;5(2):154-8.

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la replicación vírica.

Los compuestos inventivos pueden 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 (FOF), factor estimulante de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de

colonias de macrófagos (M-CSF), prolactina e interferón (IFN), por ejemplo, IFN-alfa, e IFN-gamma).

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con hormonas. Los ejemplos de hormonas incluyen, pero sin limitación, hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), hormona del crecimiento (GH), hormona de liberación de hormona del crecimiento, ACTH, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores de liberación hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, opioides sintéticos y naturales, insulina, hormonas estimulantes del tiroides y endorfinas.

Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con interferones- β que incluyen, pero sin limitación, interferón beta-1a e interferón beta-1b.

10 Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con interferones- α que incluyen, pero sin limitación, interferón alfa-1, interferón alfa-2a (roferón), interferón alfa-2b, intrón, Peg-Intron, Pegasys, interferón de consenso (infernón) y albuferón.

15 Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un potenciador de la absorción, en particular los que tienen como objetivo el sistema linfático, que incluyen, pero sin limitación, glicocolato de sodio; caprato de sodio; N-lauril- γ -D-maltopiranosido; EDTA; micela mixta; y los comunicados en Muranishi *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 7-143, que se incorpora por referencia al presente documento en su totalidad. También pueden usarse otros potenciadores de la absorción conocidos. Por lo tanto, la invención también abarca una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención y uno o más potenciadores de la absorción.

20 Los compuestos inventivos pueden administrarse o formularse en combinación con un agente alquilante. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triacenos, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, hexametilmelaina, tiotepa, busulfán, carmustina, streptozocina, dacarbacina y temozolornida.

25 Los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, más preferentemente, sinérgicamente. En una realización preferente, una composición que comprende un compuesto de la invención se administra simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o en una composición diferente de esa que comprende los compuestos de la invención. En otra realización, un compuesto de la invención se administra antes de, o subsiguientemente a, la administración de otro agente terapéutico. En una realización aparte, se administra un compuesto de la invención a un paciente que no se ha sometido previamente o no se está sometiendo en ese momento a tratamiento con otro agente terapéutico, particularmente un agente antivírico.

30 En una realización, los procedimientos de la invención comprenden la administración de uno o más compuestos inventivos sin un agente terapéutico adicional.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

35 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unidad individuales que comprenden un compuesto inventivo o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, las abarca también la invención. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para administración oral, mucosal (incluida sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, inyección intravenosa rápida, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención también comprenden típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 También se contemplan formas de dosificación estériles.

En una realización alternativa, la composición farmacéutica que abarca esta realización incluye un compuesto inventivo o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, los que se enumeran más adelante en la sección 5.2.2.

45 La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación que se usa en el tratamiento agudo de una enfermedad o una enfermedad relacionada puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación que se usa en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral que se usa para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas que abarca la presente invención variarán de una a otra serán evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a 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 elásticas blandas; obleas; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas

50 o emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un

55

paciente, incluidas suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas 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 y amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más vehículos, excipientes o diluyentes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El que un excipiente particular sea adecuado o no para su incorporación a una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, la vía por la que la forma de dosificación se administrará al paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular puede depender también de los ingredientes activos de la forma de dosificación.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, el 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular un almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil en almacenamiento o la estabilidad de formulaciones en función del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, páginas 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto de agua sobre la formulación puede ser de gran importancia debido a que, comúnmente, la humedad está presente durante la fabricación, manejo, envase, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de humedad reducida.

Una composición farmacéutica anhidra debería prepararse y almacenarse de tal modo que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos para evitar la exposición a agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases alveolados y envases con tira de apertura.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizantes" incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

De forma similar a 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 de administración a los pacientes. No obstante, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden compuestos de la invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos comprenden de 0,1 mg a 1500 mg por unidad para proporcionar dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg por día.

Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse en 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 expertos en la técnica. Véase, en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas de la invención se preparan combinando el/los ingrediente(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación más ventajosas, en las que se usan excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan

mezclando uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto dando la presentación deseada.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral de la invención incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su 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 algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, N^o. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación divulgadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvos), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga está típicamente presente en las composiciones farmacéuticas de la invención en cantidades de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o con poca humedad adecuados incluyen AVICELPH103TM y almidón 1500 LM.

En las composiciones de la invención se usan disgregantes para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, debería usarse una cantidad suficiente de disgregante que no es ni demasiado alta ni demasiado baja para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, especialmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitación, agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodio, crospovidona, polacrilina potasio, almidón-glucolato 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 invención 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, laurato de etilo, agar y mezclas de los mismos. 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 pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que están incorporados.

50 **Formas de dosificación de liberación retardada**

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos N^o: 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. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de varias capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por los

expertos en la técnica, incluidas las descritas en el presente documento. Así, la invención abarca formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptadas para una liberación controlada.

5 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar el tratamiento farmacológico con respecto al logrado por sus homólogos no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en un tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en un periodo de tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y aumento del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de aparición de la actividad o en otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y pueden influir, de este modo, en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

15 La mayor parte de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado y liberar de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza o se excreta del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones, incluidas, pero sin limitación, el pH, la temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Formas de dosificación parenteral

25 Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a pacientes por diversas vías que incluyen, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección intravenosa rápida), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente elude las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferentemente estériles o susceptibles de ser esterilizadas antes de la administración al paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, solución listas para inyección, productos secos y/o liofilizados listos para su disolución o suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles), suspensiones listas para inyección y emulsiones.

30 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección de acuerdo con la USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, solución de cloruro de sodio, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer con 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. También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos divulgados en el presente documento a las formas de dosificación parenteral de la invención.

Formas de dosificación transdérmica

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

45 Los excipientes adecuados (por ejemplo vehículos o diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica y tópica que abarca la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo en cuenta este hecho, 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 que se va a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o subsiguientemente al tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de penetración para ayudar en la administración de los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleoil y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

55 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que la composición farmacéutica o forma de dosificación se administra, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o su tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a

composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad 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 de la administración 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 tópica de la invención incluyen, pero sin limitación, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, 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, vehículos o diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica y tópica que abarca la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo en cuenta este hecho, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristrato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos.

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o subsiguientemente al tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de penetración para ayudar en la administración de los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Formas de dosificación en mucosas

Las formas de dosificación en mucosas de la invención incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizaciones y aerosoles u otras formas conocidas por el experto en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol carece de vehículo.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al pulmón por inhalación. Para la administración por inhalación, puede suministrarse un compuesto inventivo convenientemente al pulmón mediante una serie de dispositivos diferentes. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medida ("MDI") que utilice recipientes que contengan un propulsor de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, para administrar el compuesto inventivo directamente al pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles de una serie de proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, puede usarse un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) para administrar un compuesto inventivo al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh y col., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI usan típicamente un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente que puede inhalar después el paciente. Los dispositivos DPI también son bien conocidos en la técnica y pueden adquirirse de una serie de vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles de empresas tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar un compuesto inventivo al pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización líquida usan agujeros de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármaco líquidas que después pueden inhalarse directamente en el pulmón.

En una realización preferente, se usa un dispositivo nebulizador para administrar un compuesto inventivo al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle y col., *British J. Cancer*, 1999, 80, Supl. 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véase, Armer y col., en la patente de Estados Unidos N° 5.954.047; van

der Linden y col., en la patente de Estados Unidos N° 5.950.619; van der Linden y col., en la patente de Estados Unidos N° 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

En una realización particularmente preferente, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar compuestos de fórmula I al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármaco líquidas (véase, por ejemplo, Noakes y col., en la patente de Estados Unidos N° 4.765.539; Coffee, en la patente de Estados Unidos N° 4.962.885; Coffee, en la solicitud PCT WO 94/12285; Coffee, en la solicitud PCT WO 94/14543; Coffee, en la solicitud PCT WO 95/26234, Coffee, en la solicitud PCT WO 95/26235, Coffee, en la solicitud PCT WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas de las formulaciones de compuestos inventivos pueden ser parámetros importantes para optimizar cuando se administra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización la realiza de forma rutinaria un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar el fármaco al pulmón de un modo más eficaz que las tecnologías de administración pulmonar existentes. Otros procedimientos de administración intrapulmonar de compuestos inventivos serán conocidos por el experto en la técnica y están dentro del alcance de la invención.

Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un compuesto inventivo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para modificar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión del compuesto de la invención. Preferentemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros procedimientos de formulación de soluciones o suspensiones de fármaco líquidas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos por el experto (véase, por ejemplo, Biesalski, en las patentes de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, 5.556.611). Un compuesto inventivo también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contengan bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto inventivo también puede formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, de cómo una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, cómo una sal poco soluble.

Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuestos inventivos. Determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque generalmente a costa de una toxicidad superior. También puede administrarse un compuesto inventivo en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201; Buchwald y col., *Surgery*, 1980, 88, 507; Saudek y col., *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida(1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball(eds.), Wiley, Nueva York, (1984); Ranger y Peppas, *J., Macromol. Sci. Rev Macromol. Chem.*, 23:61, 1983; véase también Levy y col., *Science*, 228:190, 1985; Doring y col., *Ann. Neurol.*, 1989,25,351; Howard y col., 1989, *J. Neurosurg.* 71, 105). En otra realización más, puede disponerse un sistema de liberación controlada próximo a la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, referencia anterior, vol. 2, páginas 115 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación en mucosas que abarca la presente invención son bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del procedimiento o el sitio particular por el que se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo en cuenta este hecho, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristrato 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 por el experto, 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 la composición farmacéutica o forma de dosificación se administra, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o su tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de modo que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador de la

administración 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

5 La invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto inventivo útil para el tratamiento o la prevención de la infección por virus de la hepatitis C. En otras realizaciones, la invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto inventivo útil para el tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C y uno o más recipientes que comprenden un agente terapéutico adicional, incluidos, pero sin limitación, los enumerados en la sección 5.2.2 anterior, en particular un agente antivírico, un interferón, un agente que inhibe enzimas víricas o un agente que inhibe la replicación vírica, preferentemente el agente terapéutico adicional es específico de VHC o muestra actividad contra el VHC.

15 La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente, asociado con dicho(s) recipiente(s) puede estar presente una nota informativa en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, nota que refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

20 Los agentes de la invención pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describen más adelante, empleando las técnicas generales conocidas en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse exitosamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo adecuadamente grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas, en general, en la técnica tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

25 Preparación de compuestos

En los esquemas sintéticos que se describen más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd. y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Aldrich en frascos con cierre de seguridad y se usaron tal como se recibieron. A menos que se indique lo contrario, se destilaron los disolventes y reactivos siguientes en una atmósfera de nitrógeno seco. Se destilaron THF y Et₂O a partir de Na-benzofenona-cetilo; se destilaron CH₂Cl₂, diisopropilamina, piridina y Et₃N a partir de CaH₂; se destiló MeCN en primer lugar a partir de P₂O₅, después a partir de CaH₂; se destiló MeOH a partir de Mg; se destilaron PhMe, EtOAc e i-PrOAc a partir de CaH₂; se purificó TFAA mediante destilación atmosférica sencilla en argón seco.

40 Las reacciones indicadas más adelante se realizaron generalmente a una presión positiva de argón a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los recipientes de reacción se equiparon con tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos con jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor. Las reacciones se ensayaron mediante CCF y terminaron al considerarse consumido el material de partida. La cromatografía en capa fina (CCF) analítica se realizó en placas de 0,2 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ sobre aluminio (EM Science), y se visualizó con luz UV (254 nm) seguido de calefacción con ácido fosfomolibdico etanólico comercial. La cromatografía en capa fina (CCF) preparativa se realizó en placas de 1.0 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ sobre aluminio (EM Science) y se visualizó con luz UV (254 nm).

45 Los procesamientos se realizaron típicamente doblando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y después lavando con las soluciones acuosas indicadas usando el 25 % en volumen del volumen de extracción a menos que se indique lo contrario. Las soluciones de producto se secaron sobre Na₂SO₄ y/o Mg₂SO₄ anhidros antes de la filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida en un evaporador rotatorio y se marcaron como disolventes eliminados a vacío. La cromatografía en columna se completó a presión positiva usando gel de sílice de 230-400 de malla o alúmina neutra de 50-200 de malla. La hidrogenolisis se realizó a 50 la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiente.

Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX400 operando a 400 MHz y los espectros de RMN de ¹³C se registraron operando a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones en CDCl₃ (indicadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,27 ppm y 77,00 ppm), CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), DMSO-d₆, o internamente tetrametilsilano (0,00 ppm) en caso apropiado. En caso necesario, se usaron otros disolventes de RMN. Cuando se indican multiplicidades de picos, se usan las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en hercios (Hz).

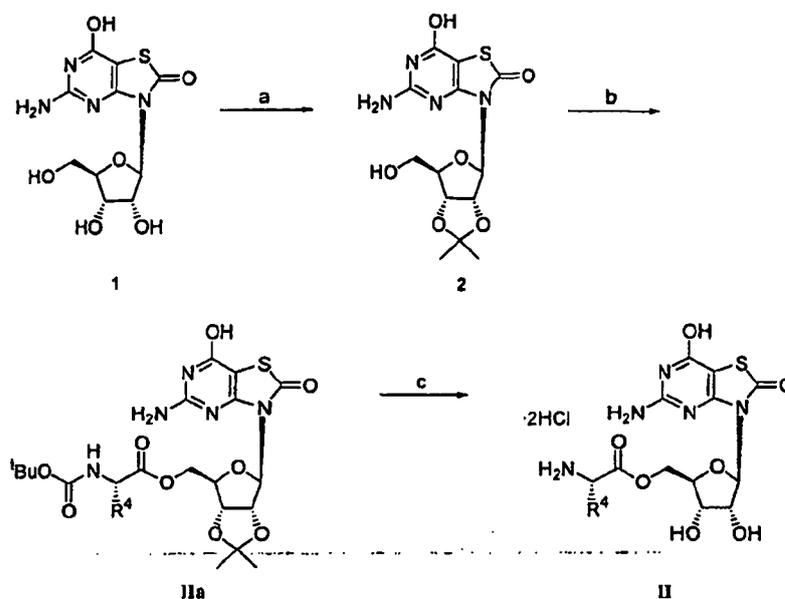
Los espectros de infrarrojos (IR) se registraron en un espectrómetro FT-IR como aceites puros, como sedimentos de

KBr o como soluciones de CDCl_3 y cuando se dan se indican en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de masas comunicados son (+)-ES CL/EM realizados por el Departamento de Química Analítica de Anadys Pharmaceuticals, Inc. Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab, Inc. en Norcross, GA. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato capilar abierto y no están corregidos.

- 5 Las rutas de síntesis y procedimientos experimentales descritos utilizan muchas abreviaturas químicas comunes, THF (tetrahidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), EtOAc (acetato de etilo), DMSO (dimetilsulfóxido), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DBU (1,8-diazaciclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (4-(dicianometileno)-2-metil-6-(4-dimetilamino-estiril)-4H-pirano), MCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico), EDC (clorhidrato de (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), TFAA (anhídrido trifluoroacético), pyBOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), DIEA (diisopropiletilamina), BOC (terc-butoxicarbonilo), 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), IPA (alcohol isopropílico), TEA (triethylamina), DCE (1,2-dicloroetano), PPTS (p-toluenosulfonato de piridinio), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), PS (con soporte polimérico), HF (fluoruro de hidrógeno), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), Val (valina), Phe (fenilalanina), HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia), CCF (cromatografía en capa fina) y similares.

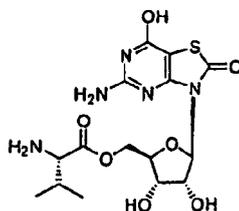
El esquema 1 muestra un procedimiento general para preparar los ésteres 5'-aminoácidos de 5-amino-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona.

Esquema 1



- 20 a) 2,2-dimetoxipropano, acetona, DMSO, MeSO_3H , 0°C
 b) $\text{BOC-NHCHR}^4\text{CO}_2\text{H}$, EDC, DMAP, PhMe, 0°C – t.a.
 c) HCL anh /PrOAc/PrOH

- 25 En primer lugar, en una ruta de síntesis típica, los grupos 2',3'-hidroxilo de los restos β-D-ribose de 5-amino-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona se protegen, preferentemente con una acetónido tal como se muestra en **2**. El 5'-hidroxilo libre puede someterse después a una diversidad de procedimientos de esterificación con un aminoácido N-protegido para formar **IIa**. El nitrógeno del éster aminoácido y los 2',3'-hidroxilos de la unidad de ribosa se someten después a diversas condiciones de desprotección, preferentemente simultáneamente, seguido por la formación de sal de la amina libre del éster aminoácido tal como se ilustra para **II**. Los ejemplos siguientes 1 a 37, 39 a 40, 42 y 45 a 56 son sólo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Diclorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (3)**Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**

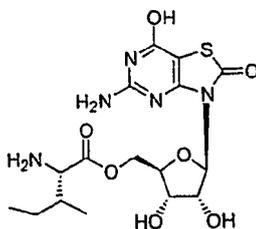
5 A una mezcla heterogénea de **1** (5,37 g, 17,0 mmol, preparada según el procedimiento dado en la patente de Estados Unidos N° 5.041.426 (Ejemplo 2), que se incorpora por referencia en su totalidad) en acetona (40 ml) contenida en un matraz Morton de 250 ml se añadió sucesivamente 2,2-DMP (6,26 ml, 50,9 mmol), DMSO (6,6 ml) y MeSO₃H (220 μl, 3,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente, volviéndose homogénea y de color amarillo dorado a medida que se consumía el diol. El análisis por CCF (SiO₂, MeOH-CHCl₃ al 10 %) indicó la terminación de la reacción después de 6 h. Los sólidos no disueltos se eliminaron mediante filtración por gravedad usando un papel de filtro de pliegues Whatman de tipo 1. Esto se siguió del vertido del filtrado en 10 volúmenes de agua helada (~ 400 ml), dando como resultado la precipitación inmediata de un sólido blanco. Después de un breve periodo de agitación, se añadió NaHCO₃ (285 mg, 3,39 mmol) disuelto en agua (10 ml) para neutralizar el MeSO₃H. Se continuó con agitación vigorosa en el reactor Morton durante 15 min, después de lo cual se filtró la mezcla a través de un embudo de vidrio de sinterizado grueso. El material sólido se lavó con agua helada (100 ml), se secó al aire, después se secó adicionalmente a alto vacío a 65 °C, proporcionando 5,36 g (88 %) del acetónido **2** en forma de un sólido blanco: pf: 280-81 °C; ¹H (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 4,88-4,91 (m, 1H), 5,24-5,26 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,97 (s a, 2H), 11,25 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-L-valinil)-β-D-ribofuranosil)-tiазolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (4)

25 A una solución de N-butoxicarbonil-(L)-valina (671 mg, 2,81 mmol) en THF (9 ml) a 0 °C se le añadió EDC (588 mg, 3,07 mmol). La mezcla resultante homogénea se agitó 45 min a 0 °C, momento en el que se había vuelto heterogénea, y se añadió en una porción acetónido **2** sólido de la etapa 1 anterior (1,00 g, 2,81 mmol). Subsiguientemente se añadió DMAP sólido (522 mg, 4,27 mmol). Se dejó alcanzar la temperatura ambiente a la mezcla de reacción y se agitó 5 h adicionales, después de lo cual se concentró a 25 °C mediante evaporación rotatoria dando un jarabe amarillo. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se repartió con HCl 1 N (10 ml) seguido por neutralización del ácido con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa ácida se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 50 ml) y se repartió después con la fase acuosa básica. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de un lecho corto de SiO₂ y se concentraron proporcionando 1,480 g (96 %) de éster aminoácido protegido con Boc **4** como una espuma: pf 158 °C (dec); ¹H (CDCl₃) δ 0,86 (d, J = 7,0, 3H), 0,95 (d, J = 7,0, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,75 (s a, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 11,0, 5,9, 1H), 4,96 (dd, J = 6,2, 3,7, 1H), 5,11 (d a, J = 8,8, 1H), 5,29 (d a, J = 6,6, 1H), 5,88 (s a, 2H), 6,23 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de diclorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)tiазolo [4,5-d]pirimidin-2,7-diona (3)

35 Una corriente de HCl gaseoso se pasó a través de un burbujeador de H₂SO₄ concentrado y subsiguientemente se dirigió (mediante un tubo de dispersión fritado) a un matraz Morton de 3 bocas de 250 ml que contenía acetato de isopropilo seco (80 ml) a 0 °C hasta obtener una solución saturada. A esta se le añadió una solución de Boc-éster aminoácido de la etapa 2 anterior (5,53 g, 9,95 mmol) en acetato de isopropilo (30 ml), dando como resultado la formación de un precipitado sólido blanco en un periodo de 5 min. A este se le añadió IPA al 10 % (v/v) (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se agitó 12 h. La mezcla de reacción heterogénea se diluyó con tolueno seco (100 ml). La filtración usando un embudo de vidrio sinterizado de poro medio en atmósfera de N₂ proporcionó un sólido amorfo blancuzco. Después de la trituration del sólido en THF seco, se filtró y se secó a vacío a 65 °C, proporcionando 3,677 g (81 %) del compuesto **3** del título en forma de un sólido blanco: pf: 166-68 °C; ¹H (DMSO-d₆) δ 0,90 (d, J = 7,0, 3H), 0,94 (d, J = 7,0, 3H), 2,14-2,18 (m, 1H), 3,83-3,85 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 11,7, 3,4, 1H), 4,75 (dd, J = 10,3, 5,5, 1H), 5,81 (d, J = 4,4, 1H), 6,46 (s a, 3H), 7,23 (s a, 2H), 8,47 (s, 3H), 11,5 (s a, 1H). Análisis elemental para C₁₅H₂₁N₅O₇S · 2HCl: calculado: C: 36,89; H: 4,75; Cl: 14,52; N: 14,34; S: 6,57; encontrado: C: 37,03; H: 4,74; Cl: 14,26; N: 14,24; S: 6,42.

Ejemplo 2: 3/2 de Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-L-isoileucil-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (5)

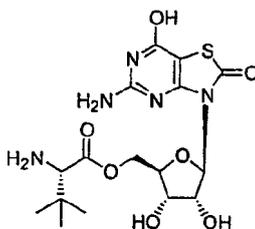
5 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-L-isoileucil)-β-D-ribofuranosil)-tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (6)

De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 1, se preparó 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-L-isoileucil)-β-D-ribofuranosil)-tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **6** con un rendimiento del 93 % a partir de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **2** y N-terc-butoxi-L-isoileucina **7** en forma de una espuma blancuzca: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,29 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,28 (d, J = 6,2, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 8,0, 6,6, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 0,71-0,89 (m, 5H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-L-isoileucil-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**5**)

15 De un modo similar a la etapa 3 del Ejemplo 2 se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir del intermedio anterior con un rendimiento del 80 %: pf: 173-174 °C (dec); RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,41 (s a, 1H), 8,41 (s a, 3H), 7,15 (s a, 2H), 5,82 (d, J = 4,8, 1H), 4,50-5,00 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 11,7, 3,3, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 3,91-4,0 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H), 1,19-1,27 (m, 1H), 0,80-0,87 (m, 6H). Análisis elemental para C₁₆H₂₃N₅O₇S · 3/2HCl: calculado: C: 39,69; H: 5,10; N: 14,47; Cl: 10,98; S: 6,62; encontrado: C: 39,05; H: 5,13; N: 13,73; Cl: 11,08; S: 6,02.

20 **Ejemplo 3: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-[α-L-terc-butilglicinil]-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (8)**

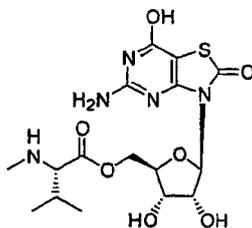


Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-[α-L-terc-butilglicil]-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**9**)

25 De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 1, se preparó 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-[α-L-terc-butilglicinil]-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **10** con un rendimiento del 66 % a partir de 5-amino-3-(2,3-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidinona-2,7-diona **2** y N-α-L-terc-butoxiglicina como una espuma blancuzca: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,28 (s a, 1H), 6,70-7,40 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,30 (d, J = 6,2, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,17-4,24 (m, 3H), 3,77 (d, J = 8,4, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 0,85 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-[α-L-terc-butilglicil]-β-D-ribofuranosil)-tiазоло[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**8**)

35 De un modo similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1 se preparó el compuesto del título **8** como un sólido blanco a partir del intermedio anterior con un rendimiento del 80 %: pf: 202-203 °C (dec); RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,35 (s a, 1H), 8,31 (s a, 3H), 7,08 (s a, 2H), 5,83 (d, J = 4,0, 1H), 5,45 (s a, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 11,4, 2,6, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 0,97 (s, 9H). Análisis elemental para C₁₆H₂₃N₅O₇S HCl: calculado: C, 41,25; H, 5,19; N, 15,03; Cl, 7,61; S, 6,88; encontrado: C, 40,41; H, 5,41; N, 14,16; Cl, 7,01; S, 6,23.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-[α -L-N-metilvalinil]- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (11)

5 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-[α -L-N-metilvalinil]- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**12**)

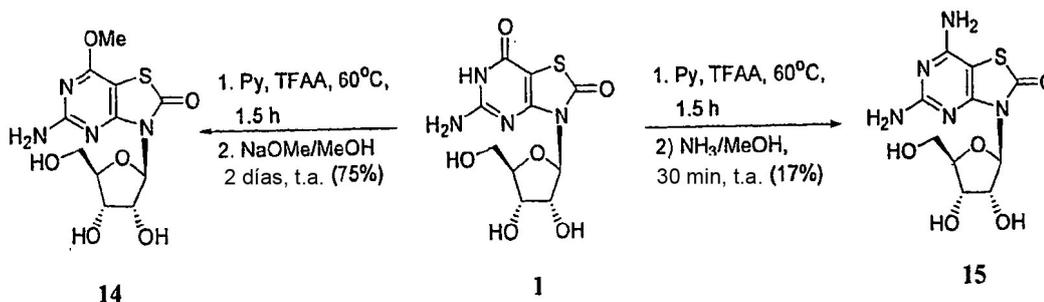
De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 1, se preparó 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-5'-N-terc-butoxicarbonil-[α -L-N-metilvalinil]- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **12** con un rendimiento del 63 % a partir de 5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **2** y N-terc-butoxi-L-N-metilvalina **13** como una espuma blancuzca: RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) carbamato rotamérico δ 11,28 (s a, 1H), 7,00 (s a, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 6,6$, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,14-4,28 (m, 3H), 3,91 (d, $J = 9,5$, 1H), 2,79 (s a, 3H), 2,09 (s a, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 4,5H), 1,32 (s, 4,5H), 1,28 (s, 3H), 0,78-0,89 (m, 6H).

Etapa 2: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-[α -L-N-metilvalinil]- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**11**)

De un modo similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1 se preparó el compuesto del título **11** de cómo un sólido blanco ligeramente impuro a partir del intermedio anterior con un rendimiento del 60 %: pf >180 °C (dec); RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,31 (s a, 1H), 9,05 (s a, 2H), 7,05 (s a, 2H), 5,83 (d, $J = 4,4$, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 2,54 (s a, 3H), 2,23 (s a, 1H), 0,98 (d, $J = 7,0$, 3H), 0,88 (d, $J = 7,0$, 3H). Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ HCl: calculado: C: 41,25; H: 5,02; N: 15,03; S: 6,88; Cl: 7,61; encontrado: C: 40,57; H: 5,37; N: 13,57; S: 6,16; Cl: 7,29.

Esquema 2

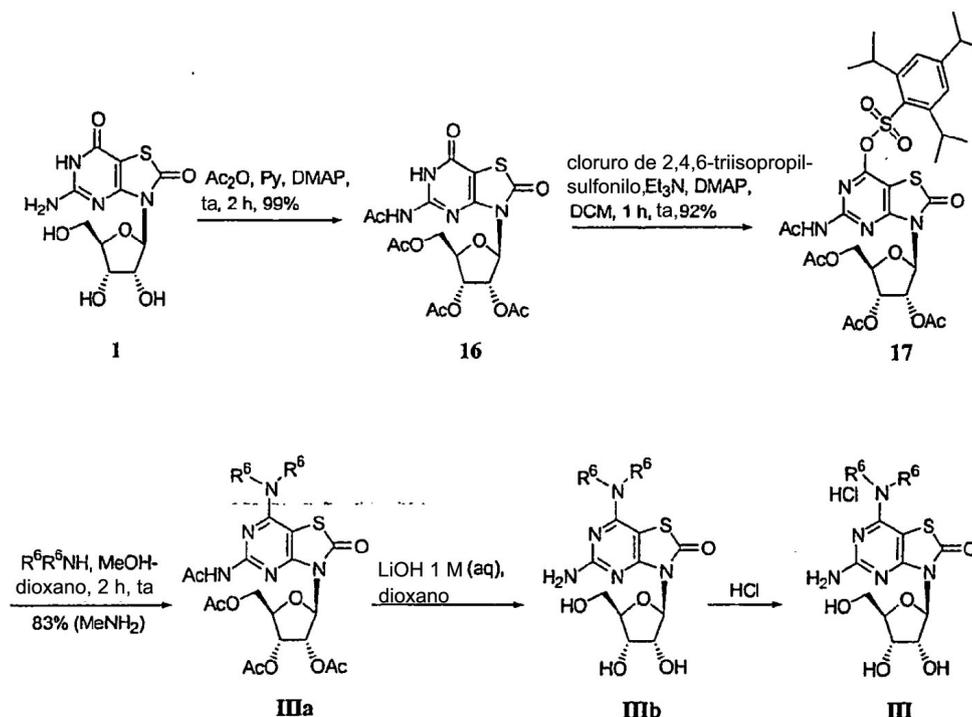
20 El esquema 2 muestra un procedimiento general de preparación de 5-amino-7-metoxi-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-onas y 5,7-diamino-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-onas.

**Ejemplo 5: 5-Amino-3- β -D-ribofuranosil-7-metoxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (14)**

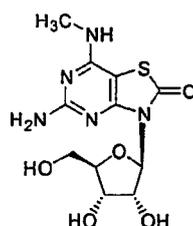
25 Se disolvió **1** anhidro (2,0 g, 6,3 mmol) en piridina seca en atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió TFAA (13,3 g, 63 mmol) gota a gota a la mezcla. Después de cinco minutos, la reacción se dispuso en un baño de aceite a 60 °C durante 1,5 h y se realizó un seguimiento por CCF (SiO_2 , MeOH- CHCl_3 al 20 %) para evaluar la formación de catión piridinio. El material de partida de Rf 0,2 se convirtió en una mancha de referencia que se sometió a fluorescencia azul después de la exposición a luz UV de 254 nm. Después de la conversión al intermedio activado, se añadió a la reacción a 0 °C solución de metóxido de sodio (1,8 g de Na, 78 mmol, 300 ml de metanol) recién preparada. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y progresar durante dos días. La mezcla se inactivó después con NH_4Cl 1 M (100 ml) y se extrajo con IPA- CHCl_3 al 25 % (5 x 100 ml). El material bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice y después se concentró, proporcionando 1,6 g (75 %) del compuesto **14** del título. Se obtuvo una muestra analítica mediante CCF preparativa (SiO_2 , agua, metanol, acetato de etilo, 5:10:85) como un sólido blanco: pf >160 °C (dec); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,9, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ 661,1, $[\text{3M}+\text{H}]^+$ 991,0; Rf = 0,6 (MeOH- CHCl_3 al 20 %); pf 200,4 °C-200,9 °C; RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,92 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 5,2$, 1H), 5,28 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,96 (d, $J = 5,2$, 1H), 4,78 (dd, $J = 10,8$, 5,6, 1H), 4,67 (t, $J = 6,0$, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H). Análisis elemental para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: calculado: C: 40,00; H: 4,27; N: 16,96; S: 9,71; encontrado: C: 40,07; H: 4,43; N: 16,71; s: 9,53.

Ejemplo 6: 5,7-Diamino-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (15)

Se disolvió **1** anhidro (0,3 g, 0,9 mmol) en piridina seca en atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió TFAA (1,2 g, 9,5 mmol) gota a gota a la mezcla. Después de cinco minutos, la reacción se dispuso en un baño de aceite a 60 °C durante 1,5 h y se realizó un seguimiento por CCF (MeOH-CHCl₃ al 20 %) para evaluar la formación de catión piridinio. El material de partida de Rf 0,2 se convirtió en una mancha de referencia que se sometió a fluorescencia azul después de la exposición a luz UV de 254 nm. Después de la conversión al intermedio activado, el recipiente de reacción se dispuso en un baño de hielo. Después de dejar que se equilibrara la temperatura, se añadió gota a gota NH₃ acuoso al 30 % (25 ml) hasta que cesó la exotermia, y se añadió el resto. En un periodo de unos pocos minutos, se formó el producto formado, indicado mediante el Rf 0,25 de la CCF analítica (SiO₂, MeOH-CHCl₃ al 20 %). El matraz se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, después la solución acuosa se desgasificó a vacío rotatorio y después se extrajo con IPA-CHCl₃ al 25 % (5 x 100 ml). El producto se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH-CHCl₃ al 10 %), proporcionando 55 mg (17 %) del compuesto **15** del título ligeramente impuro. Se obtuvo una muestra analítica por CCF preparativa (SiO₂, agua-MeOH-EtOAc, 5:10:85) como un sólido blanco: pf > 155 °C (dec); [M+H]⁺ 316,0; Rf = 0,25 (SiO₂, MeOH-CHCl₃ al 20 %); RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,76 (s, 2H), 6,14(s, 2H), 5,85 (d, J = 5,2, 1H), 5,22 (d, J = 4,8, 1H), 4,92 (d, J = 2,8, 1H), 4,70-4,83 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H) 3,40-3,50 (m, 1H). Análisis elemental para C₁₀H₁₃N₅O₅S 1/2H₂O: calculado: C: 37,03; H: 4,35; N: 21,59; S: 9,89; encontrado: C: 37,27; H: 4,32; N: 20,43; S: 10,11.

Esquema 3

20

Ejemplo 7: 5-Amino-7-metilamino-3-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (18)

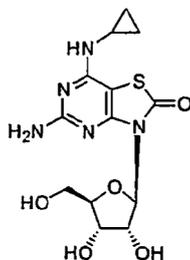
Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7(6H)-diona (**16**)

Se disolvió **1** anhidro (8,0 g, 39,5 mmol) en piridina seca (65 ml). Se añadieron secuencialmente DMAP (3,1 g, 25,3 mmol) y anhídrido acético (19,1 ml, 202,4 mmol). La reacción se dejó progresar durante 2 h a temperatura ambiente,

25

blanco: $[M+H]^+$ 344,0; $[2M+H]^+$ 687,4; pf > 112 °C; Rf = 0,20 (MeOH-EtOAc al 5 %); RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,27 (s, 2H), 5,91 (d, $J = 4,8$, 1H), 5,22 (d, $J = 6,0$, 1H), 4,93 (d, $J = 5,2$, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 4,07-4,09 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,09 (s, 6H). Análisis elemental para $C_{12}H_{17}N_5O_5S$: calculado: C: 41,98; H: 4,99; N: 20,40; encontrado: C: 41,32; H: 5,14; N: 18,59.

5 **Ejemplo 9: Sal monoclóhidrato de 5-amino-7-ciclopropilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (21)**



Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-ciclopropilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

10 De un modo similar al Ejemplo 3, etapa 2, se generó 5-acetilamino-7-ciclopropilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona con un rendimiento del 80 % como un aceite amarillo: Rf = 0,45 (SiO_2 , EtOH- $CHCl_3$ al 75 %); RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,8$, 1H), 5,98-6,01 (m, 1H), 5,70-5,76 (s, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 0,73-0,76 (m, 2H), 0,57-0,60 (m, 2H).

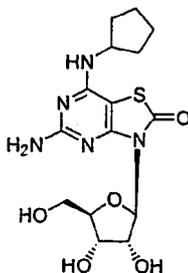
15 Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-ciclopropilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

De un modo similar al Ejemplo 7, etapa 3, se generó 5-amino-7-ciclopropilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona con un rendimiento del 79 %. Se obtuvo una muestra analítica mediante CCF preparativa (SiO_2 , agua-MeOH-EtOAc, 10:20:70) como un sólido blanco: Rf = 0,20 (MeOH-EtOAc al 5 %); pf > 100 °C; $[M+H]^+$ 356,0; RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,24 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 5,6$, 1H), 5,22 (d, $J = 6$, 1H), 4,92 (d, $J = 5,2$, 1H), 4,70-4,80 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 2,8 (s, 1H), 0,68-0,70 (m, 2H), 0,54-0,57 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de sal clóhidrato de 5-amino-7-ciclopropilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (21)

25 El compuesto del título se preparó mediante la adición del material sólido preparado en la etapa 2 anterior a HCl 4 M en dioxano con agitación vigorosa, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco: pf > 99 °C; RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,25 (d, 1H, $J = 2,8$, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,87 (d, $J = 5,2$, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,73-4,79 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 5,6$, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 0,72-0,79 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 2H). Análisis elemental para $C_{13}H_{17}N_5O_5S \cdot HCl$: calculado: C: 39,85; H: 4,63; N: 17,87; Cl: 9,05; encontrado: C: 39,66; H: 4,85; N: 16,57; Cl: 8,13.

30 **Ejemplo 10: 5-Amino-7-ciclopentilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (22)**



Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-pirrolidino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

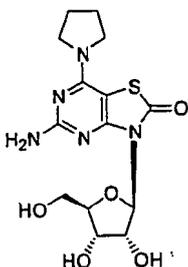
35 De un modo similar al Ejemplo 7, etapa 2, se generó 5-acetilamino-7-pirrolidino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona con un rendimiento del 70 %. Se obtuvo una muestra analítica mediante CCF preparativa (SiO_2 , agua-MeOH-EtOAc, 10:20:70) como un sólido blanco: pf > 108 °C (dec); Rf = 0,80 (agua al

10 % y metanol al 20 % en acetato de etilo); $[M+H]^+$ 384,0; RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 (d, $J = 7,2$, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,18 (d, $J = 5,2$, 1H), 5,21 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,92 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,74-4,80 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H), 1,40-2,0 (m, 8H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-ciclopentilamino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

- 5 De un modo similar al Ejemplo 7, etapa 3, se generó el compuesto **22** del título con un rendimiento del 70 %. Se obtuvo una muestra analítica mediante CCF preparativa (SiO_2 , agua-MeOH-EtOAc, 10:20:70) como un sólido blanco: pf > 108 °C (dec); Rf = 0,80 (agua al 10 % y metanol al 20 % en acetato de etilo); $[M+H]^+$ 384,0; RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 (d, $J = 7,2$, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,18 (d, $J = 5,2$, 1H), 5,21 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,92 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,74-4,80 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H), 1,40-2,0 (m, 8H).

Ejemplo 11: 5-Amino-7-pirrolidino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (23)



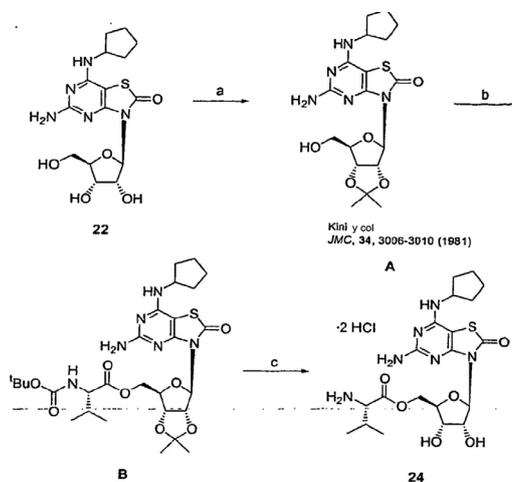
Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-pirrolidino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

- 15 De un modo similar al ejemplo 7, etapa 2, se generó 5-acetilamino-7-pirrolidino-3-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona con un rendimiento del 79 % como un sólido amarillo: $[M+H]^+$ 538,1; Rf = 0,80 (SiO_2 , agua-MeOH-EtOAc, 10:20:70); 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 5,97-6,02 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 4,38 (dd, $J = 11,6$, 3,6, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,89 (s, 4H).

20 Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-pirrolidino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

- De un modo similar al Ejemplo 7, etapa 3, se generó el compuesto **23** del título con un rendimiento del 81%. Se obtuvo una muestra analítica mediante CCF preparativa (SiO_2 , agua-MeOH-EtOAc, 10:20:70) como un sólido blanco: pf > 112,4 °C (dec); $[M+H]^+$ 370,3; RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,22 (s, 2H), 5,90 (d, $J = 4,8$, 1H), 5,23 (d, $J = 5,2$, 1H), 4,94 (d, $J = 4,4$, 1H), 4,68-4,75 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 4,8$, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,55 (s a, 5H), 3,38-3,54 (m, 1H), 1,87 (s, 4H).

Esquema 4



a) 2,2-dimetoxipropano, acetona, DMSO, $MeSO_3H$, 0 °C

b) BOC-L-valina, EDC, DMAP, PhMe, 0 °C - ta

c) HCl anh. /PrOAc/PrOH

Ejemplo 12: Clorhidrato de 5-amino-7-ciclopentilamino-3-(5'-O-L-valinil)-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (24)

- 5 Con agitación vigorosa, se disuelve el intermedio **B** en una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en acetato de isopropilo a 0 °C y se deja calentar a temperatura ambiente. A la mezcla heterogénea se añade acetato de isopropilo adicional. La mezcla de reacción se agita durante 12 h adicionales. Se añade tolueno y el producto se filtra y se seca a vacío proporcionando la sal de di-HCl **24** deseada.

Los intermedios se preparan como sigue:

5-Amino-7-ciclopentilamino-3-(2',3'-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**A**)

- 10 El compuesto **A** se prepara según el procedimiento de Kini y col., agitando una mezcla de 5-amino-7-ciclopentilamino-3-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-ona **22** con acetona, DMSO, ácido metanosulfónico y un exceso de dimetoxipropano a 0 °C hasta que se consume el material de partida. La mezcla de reacción se añade a agua helada y se neutraliza hasta pH 7 con NaHCO₃ saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se somete a cromatografía en columna sobre sílice proporcionando el producto diol protegido en 2',3'.

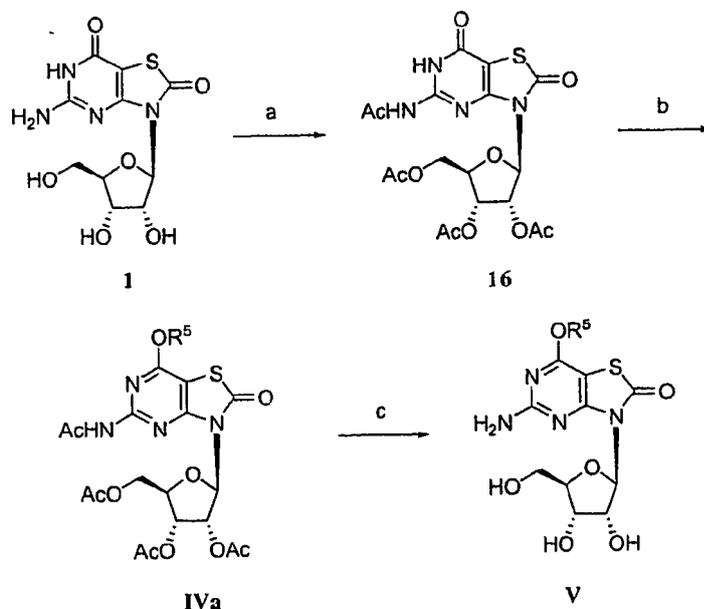
- 15 5-Amino-7-ciclopentilamino-3-(5'-O-(N-(terc-butoxicarbonil)-L-valinil)-2',3'-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**B**)

- 20 A una solución de 1,0 equivalentes de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina en THF a 0 °C se le añaden 1,1 equivalentes de EDC. Después de agitar durante 30 min se añaden 1,0 equivalente de 5-amino-7-ciclopentilamino-3-(2',3'-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-ona, **A**, y 1,5 equivalentes de DMAP. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 5 h y se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc, se reparte con HCl 1 N y se neutraliza con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrae posteriormente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a vacío dando el intermedio **B** que se purifica mediante cromatografía en columna en sílice.

Esquemas 5a-5c

- 25 Los esquemas 5a-c muestran procedimientos generales para preparar 5-amino-7-alcoxi-3-β-D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-2-onas.

Esquema 5a

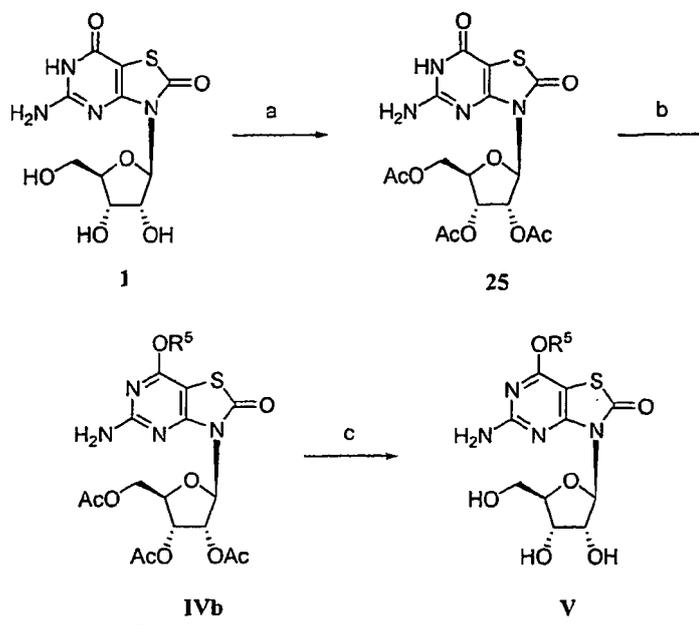


a) Ac₂O, Et₃N, MeCN

- 30 b) PPh₃ con soporte polimérico, R⁵OH, azodicarboxilato de dietilo, THF, 0 °C – t.a.

c) K₂CO₃, MeOH

Esquema 5b

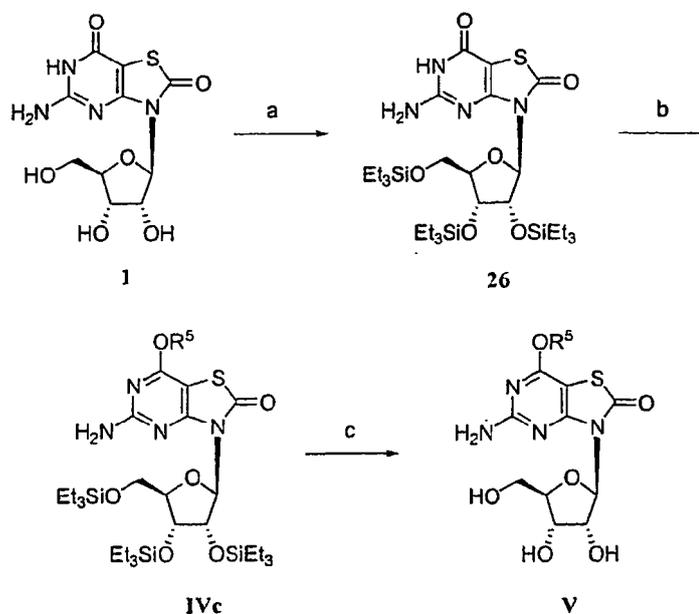


a) Ac_2O , Et_3N , MeCN

b) PPh_3 con soporte polimérico, R^5OH , azodicarboxilato de dietilo, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ – t.a.

5 c) K_2CO_3 , MeOH

Esquema 5c



a) Et_3SiCl , imidazol, DMAP, DMF

b) PPh_3 con soporte polimérico, R^5OH , azodicarboxilato de dietilo, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ – t.a.

10 c) HF , MeCN o HFpyr , THF

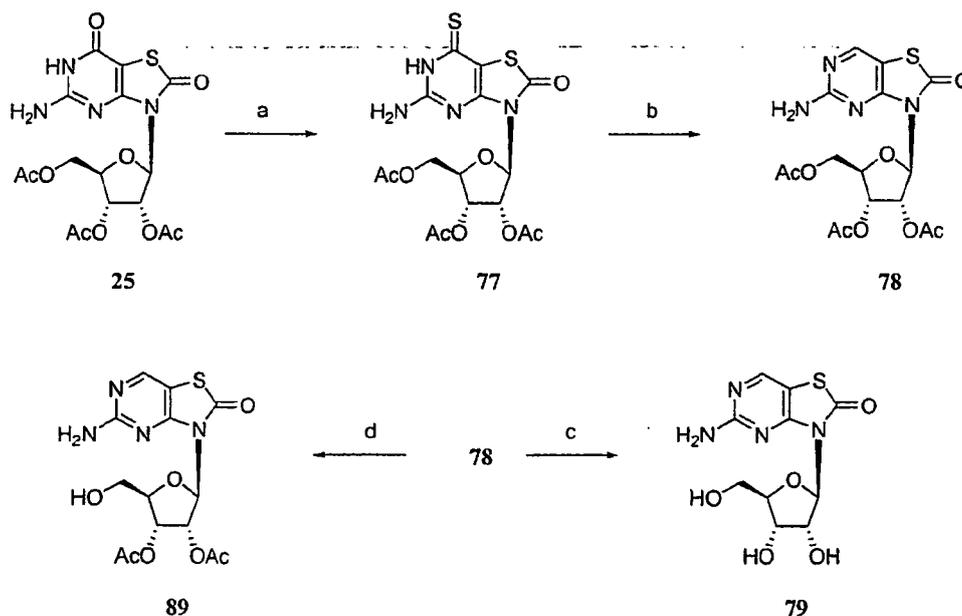
En una ruta de síntesis típica, los grupos 2',3',5'-hidroxilo del resto β -D-ribosa y/o el grupo 5-amino de 5-amino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona se protegen en primer lugar, preferentemente con grupos sililo o acilo

tal como se muestra para **16**, **25** y **26**. El carbonilo de la posición 7 puede someterse después a una diversidad de procedimientos de alquilación con diversos alcoholes para formar **IVa**, **IVb** e **IVc**. Los 2',3',5'-hidroxilos de la unidad de ribosa y/o el nitrógeno del grupo 5-amino se someten después a condiciones de desprotección apropiadas para producir **V**. **V** puede modificarse apropiadamente después si se desea.

5 **Esquemas 6a-6e**

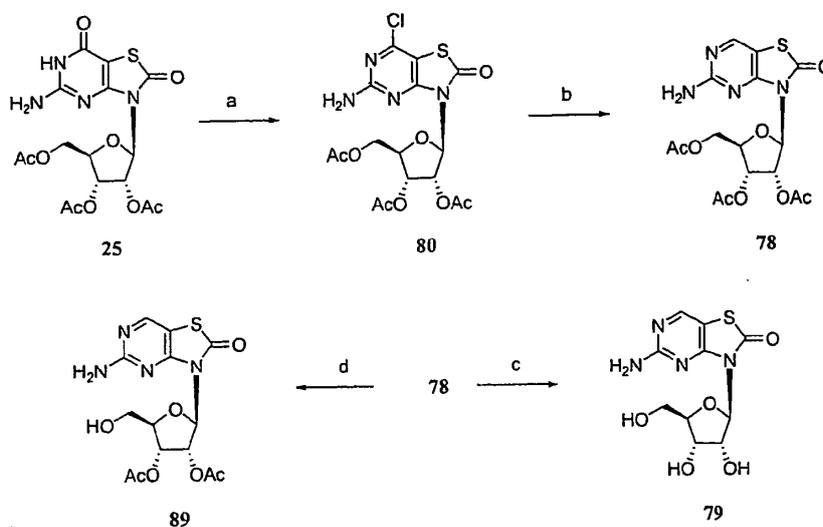
Los esquemas 6a-6e muestran procedimientos generales para preparar 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona.

Esquema 6a



- 10 a) P₂S₅, pyr.
 b) Ni, acetona, reflujo
 c) K₂CO₃, MeOH
 d) lipasa de *candida antarctica*, pH 7, acetona

Esquema 6b



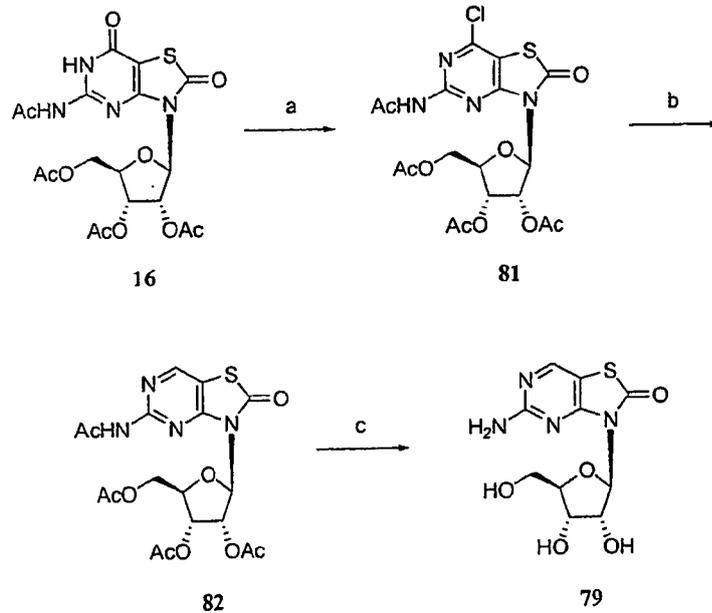
- 15 a) POCl₃, NEt₃, CHCl₃, reflujo

b) Zn-Cu, AcOH, 80 °C

c) K₂CO₃, MeOH

d) lipasa de *candida antarctica*, pH 7, acetona

Esquema 6c



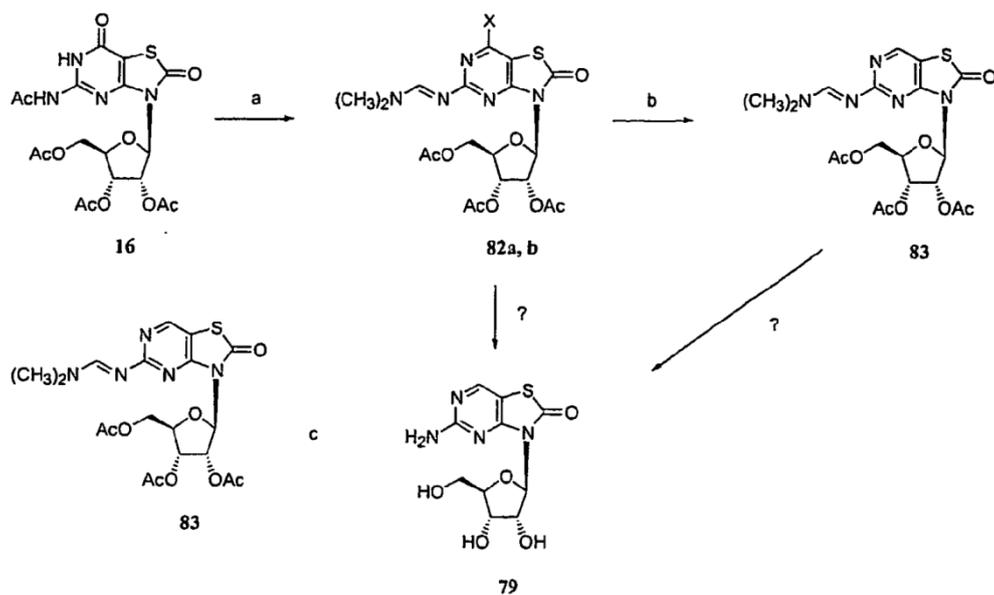
5

a) POCl₃, NEt₃, CHCl₃, 60 °C

b) Pd/C al 10 %, H₂, 250 psi (1725 kPa), NaOAc, EtOH

c) K₂CO₃, MeOH

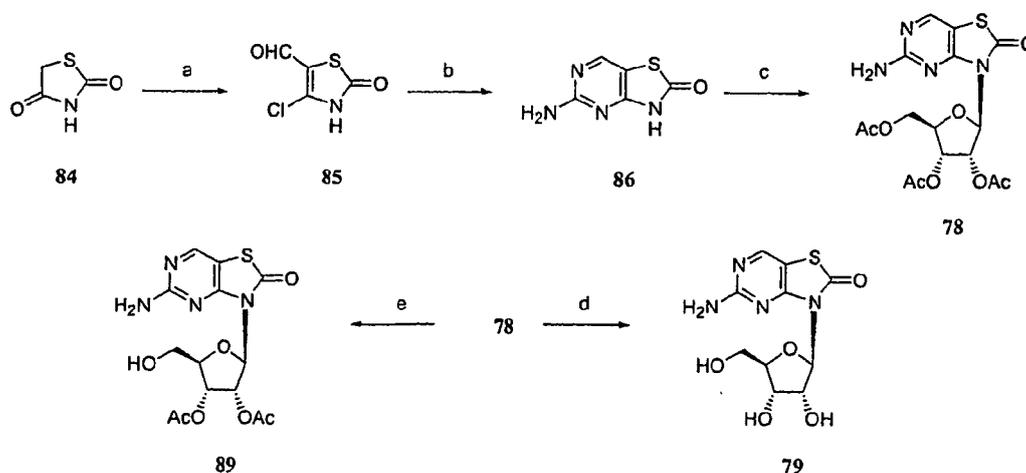
Esquema 6d



10

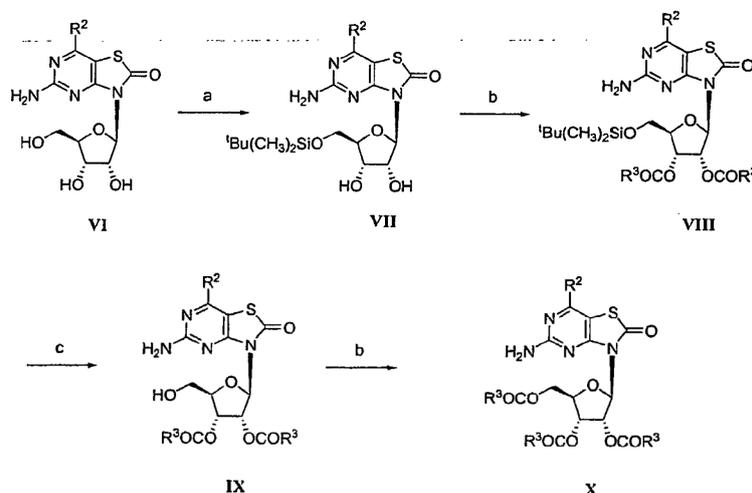
a) SOCl₂, DMF, CHCl₃, 60 °C o SOBr₂, DMF, CHCl₃, tolueno 110 °C

b) Zn, AcOH

c) K_2CO_3 , MeOH**Esquema 6e**a) $POCl_3$, DMF, 100 °C5 b) guanidina · HCl, K_2CO_3 , $NaHCO_3$, DMF, 110 °Cc) 1,2,3,5-tetra-O-acetil- β -D-ribofuranosa, cat. fosfato de bis-(4-nitrofenilo), 160 °Cd) K_2CO_3 , MeOHe) lipasa de *candida antarctica*, pH 7, acetona

10 En otras rutas de síntesis típicas, 5-amino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona **1**, protegida en los grupos 2',3',5'-hidroxilo de la β -D-ribose y/o el grupo 5-amino, preferentemente con un grupo acilo tal como se muestra para **16** o **25**, puede someterse a una diversidad de condiciones para convertir el carbonilo C-7 en la posición 7 en diversos grupos, incluidos, pero sin limitación, mercapto y halógeno, que son susceptibles de reducirse. Después de la reducción en condiciones de reacción heterogéneas u homogéneas, los 2',3',5'-hidroxilos de la unidad de ribosa y/o el nitrógeno del grupo 5-amino se someten después a condiciones de desprotección apropiadas para producir **79**. El compuesto **79** puede modificarse apropiadamente después si se desea. En un procedimiento alternativo se sintetizó 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y después se sometió a un derivado de β -D-ribose en diversas condiciones de glucosilación.

El esquema 7 muestra un procedimiento general para preparar ésteres 3- β -D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 5-amino-7-sustituida y 7-no sustituida.

20 **Esquema 7**a) $tBuMe_2SiCl$, imidazol, DMF

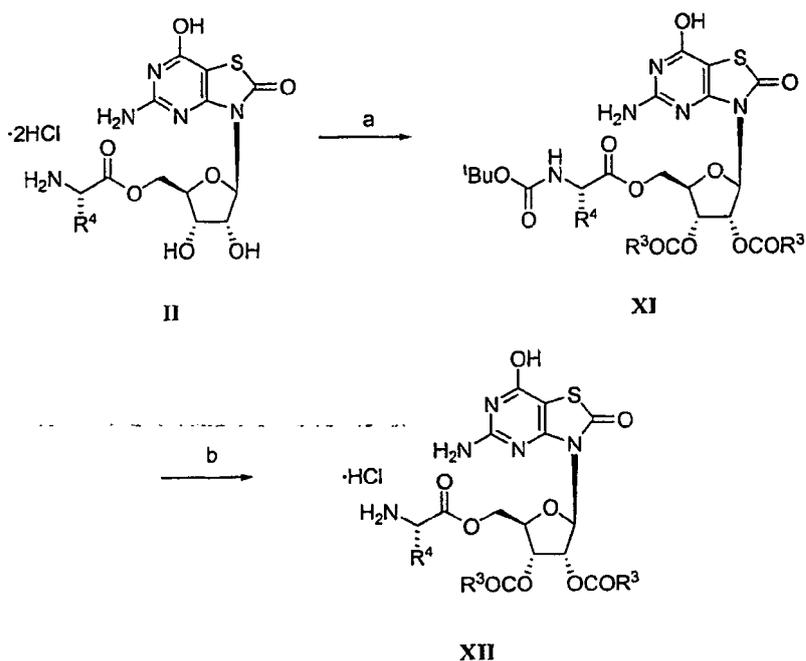
b) anhídrido de ácido, Et₃N, CH₃CN

c) HF · pyr o nBu₄NF

5 En una ruta de síntesis típica, el grupo 5'-hidroxilo del resto β-D-ribose de 5-amino-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina se protege en primer lugar selectivamente, preferentemente con un grupo sililo apropiado tal como se muestra para **VII**. Los grupos 2' y 3'-hidroxilo pueden someterse después a una diversidad de procedimientos de esterificación para formar **VIII**. El 5'-hidroxilo de la unidad de ribosa se somete después a condiciones de desprotección apropiadas para producir **IX**. Posteriormente, **IX** puede modificarse apropiadamente, si se desea.

El esquema 8 muestra un procedimiento general para la esterificación de 5-amino-3-(ésteres 5'-O-aminoácidos)-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-dionas.

10 **Esquema 8**



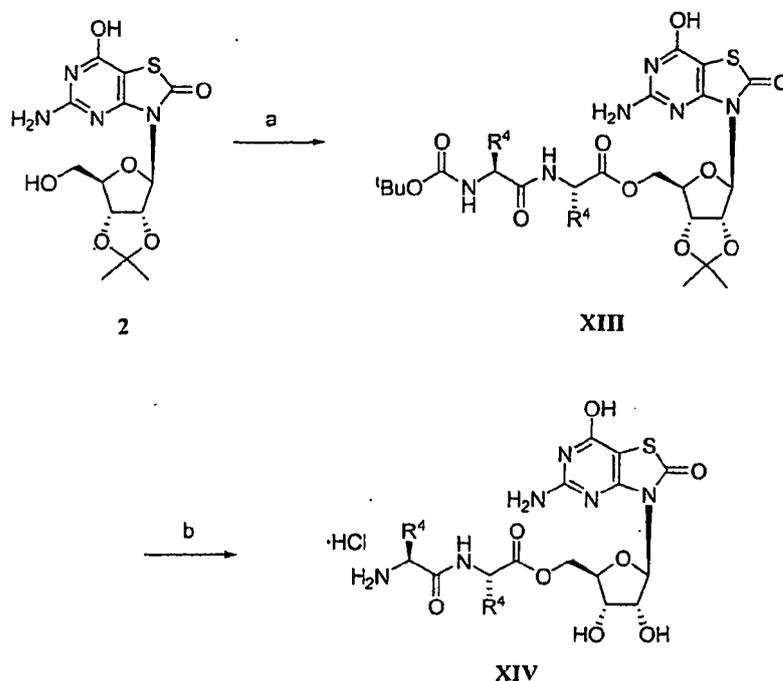
a) di-^tbutildicarbonato, Et₃N, CH₃CN, anhídrido de ácido

b) HCl, dioxano

15 En una ruta de síntesis típica, en primer lugar, la amina N-terminal del éster de 5'-aminoácido de **II** se protege selectivamente, preferentemente con un grupo alcoxi-carbonilo apropiado y después mediante esterificación de los grupos 2' y 3' hidroxilo tal como se muestra para **XI**. La amina N-terminal se somete después a condiciones de desprotección apropiadas para producir **XII**.

El esquema 9 muestra un procedimiento general para la esterificación de 5-amino-3-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-dionas en el 5'-hidroxilo con péptidos protegidos en el extremo N-terminal.

Esquema 9

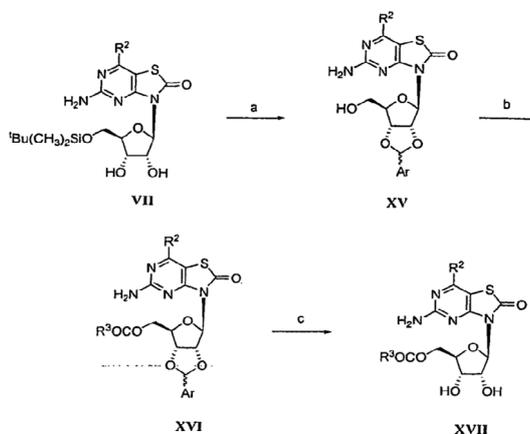


a) $\text{BOCNHCH(R}^4\text{)C(O)NHCH(R}^4\text{)CO}_2\text{H}$, EDC, DMAP, pyr. DCE, $0^\circ\text{C} - \text{t.a.}$

b) HCl, $i\text{PrOAc}$

- 5 En una ruta de síntesis típica, el grupo 5'-hidroxilo de un resto β -D-ribosa protegido en 2',3'-hidroxilo de 5-amino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina tal como **2** se esterifica con un péptido con el amino terminal protegido en N (preferentemente un grupo alcoxi-carbonilo apropiado) para formar el éster 5'-aminoácido XIII. Tanto los grupos amino N-terminales como los 2',3'-hidroxilo se someten después simultáneamente a condiciones de desprotección apropiadas para producir XIV.
- 10 El esquema 10 muestra un procedimiento general para preparar 5' ésteres 3- β -D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 5-amino-7-sustituida y 7-no sustituida.

Esquema 10



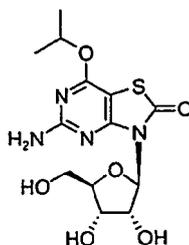
a) ArCHO , H_2SO_4 , THF

- 15 b) anhídrido de ácido, Et_3N , CH_3CN

c) PPTS, CH_3OH

- 5 En una ruta de síntesis típica, se protegen los grupos 2'- y 3'-hidroxilo de 5-amino-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina protegida en 5' hidroxilo tal como en **VII**. Idealmente, el grupo 5'-hidroxilo libre se desprotege en condiciones para proteger los grupos 2'- y 3'-hidroxilo tal como se muestra en **XV**. El 5'-hidroxilo de la unidad de ribosa se somete después a una diversidad de condiciones de esterificación con un ácido carboxílico apropiado, o derivado del mismo, para producir **XVI**. Los grupos 2',3'-hidroxilo de la unidad de ribosa se someten después a condiciones de desprotección apropiadas para producir **XVII**. Posteriormente, **XVII** puede modificarse apropiadamente, si se desea.

Ejemplo 13: 5-Amino-7-isopropoxi-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (28)



- 10 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**16**)

Se suspendieron **1** anhidro (8,17 g, 25,7 mmol) y DMAP (3,13 g, 25,7 mmol) en acetonitrilo seco (125 ml). Se añadió lentamente a la suspensión anhídrido acético (24,5 ml, 257 mmol). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo enfriado con agua y se sometió a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se vertió después en 600 ml de agua. Se dejó precipitar el sólido durante 1 h. El sólido se recogió, se secó y se trituró en etiléter (80 ml) durante 18 h. Esto proporcionó 10,3 g (82,5 %) de compuesto **16** como un sólido color canela: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); MS (+)-ES [M+H]⁺ m/z 485, Rf 0,45 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₈H₂₀N₄O₁₀S: calculado: C: 44,63; H: 4,16; N: 11,57; S: 6,62. Encontrado: C: 44,40; H: 4,18; N: 11,58; S: 6,56.

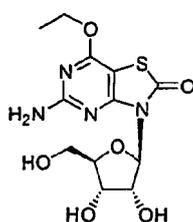
- 20 Etapa 2: Preparación de 5-acetilamino-7-isopropoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**27**)

Se dispusieron el compuesto **16** (650 mg, 1,34 mmol) y resina de PS-trifenilfosfina de Argonaut (4,02 mmol, 1,86 g) en atmósfera de nitrógeno seco en un matraz secado a la llama y después se añadió THF seco (20 ml). Después se enfrió el matraz a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió isopropanol (IPA) (0,20 ml, 2,68 mmol) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (0,366 ml, 2,0 mmol). El matraz se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se realizó un seguimiento de la mezcla de reacción para evaluar la desaparición del compuesto **16** por CCF. Una vez se hubo consumido **16**, el material con soporte sólido se separó por filtración. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 15 al 60 % de acetato de etilo en cloroformo. La eliminación del disolvente proporcionó 460 mg (64,9 %) de **27** como una espuma blanca: EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 527. Rf = 0,7 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 3: Preparación de 5-amino-7-isopropoxi-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**28**)

El compuesto **27** (600 mg, 1,14 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió K₂CO₃ (31,5 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h, realizándose un seguimiento periódicamente por CCF (THF:cloroformo 1:1). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 3 % en cloroformo). El sólido aislado se trituró con etiléter proporcionando 210 mg (51 %) de **28** puro como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,83 (s, 2H), 5,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 359, [2M+H]⁺ m/z 717,3. Rf 0,2 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₃H₁₈N₄O₁₆S: calculado: C: 43,57; H: 5,06; N: 15,63; S: 8,95. Encontrado: C: 43,39; H: 5,07; N: 15,45; S: 8,82.

Ejemplo 14: 5-Amino-7-etoxi-3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (30)



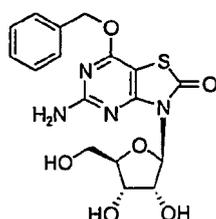
Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-etoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**29**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **29** a partir de **16** y etanol con un rendimiento del 72 % como una espuma blanca: MS (+)-ES [M+H]⁺ m/z 513. R_f = 0,45 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

5 Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-etoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**30**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **29** con un rendimiento del 65 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,87 (s, 2H), 5,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,29 (m, 3H); EM (+)-ES [M+H]⁺ m/z 445, [2M+H]⁺ m/z 689, R_f = 0,2 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₂H₁₆N₄O₆S 0,25 H₂O: calculado: C: 41,31; H: 4,77; N: 16,06; S: 9,19. Encontrado: C: 41,24; H: 4,71; N: 15,89; S: 9,06.

Ejemplo 15: 5-Amino-7-benciloxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (32)



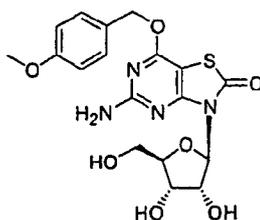
15 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-benciloxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**31**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **31** a partir de **16** y alcohol bencilico con un rendimiento del 77 % como una espuma blanca: EM(+)-ES [M+H]⁺ 575. R_f = 0,55 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-benciloxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**32**)

20 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **31** con un rendimiento del 62 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,39 (m a, 5H), 6,95 (s, 2H), 5,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,42 (m, 1H); EM(+)-ES [M+H]⁺ 407, [2M+H]⁺ 813, R_f = 0,15 (RHF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₇H₁₈N₄O₁₆S: calculado: C: 50,24; H: 4,46; N: 13,79; S: 7,89. Encontrado: C: 49,97; H: 4,55; N: 13,44; S: 7,70.

Ejemplo 16: 5-Amino-7-(4-metoxi-benciloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (34)

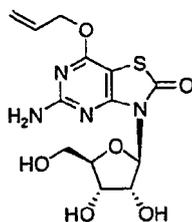


25 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(4-metoxi-benciloxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **33** a partir de **16** y alcohol 4-metoxi-bencilico con un rendimiento del 72 % como una espuma blanca: [M+H]⁺ 605. R_f = 0,5 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

30 Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(4-metoxi-benciloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**34**)

35 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **33** con un rendimiento del 68 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,38 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (m, 1H); EM(+)-ES [M+H]⁺ 437, [2M+H]⁺ 873. R_f = 0,3 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₈H₂₀N₄O₇S 1,0 H₂O: calculado: C: 47,57; H: 4,88; N: 12,33; S: 7,06. Encontrado: C: 47,28; H: 4,91; N: 12,36; S: 7,10.

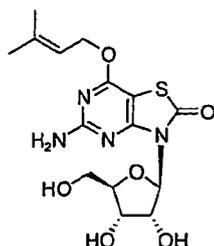
Ejemplo 17: 7-Aliloxi-5-amino-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (36)

Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-aliloxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (35)

- 5 De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **35** a partir de **16** y alcohol alílico con un rendimiento del 73 % como una espuma blanca: $[M+H]^+$ 525. Rf = 0,6 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 7-aliloxi-5-amino-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (36)

- 10 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **35** con un rendimiento del 69 % como una espuma blanca: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,90 (s, 2H), 6,04 (m, 1H), 5,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,45 (m, 1H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 357, $[2M+H]^+$ 713, Rf = 0,3 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₃H₁₆N₄O₆S: calculado: C: 43,82; H: 4,53; N: 15,72; S: 9,00. Encontrado: C: 43,65; H: 4,65; N: 15,64; S: 8,96.

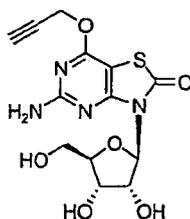
Ejemplo 18: 5-Amino-7-(3-metil-but-2-eniloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (38)

- 15 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(3-metil-but-2-eniloxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (37)

De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **37** a partir de **16** y 3-metil-but-2-en-1-ol con un rendimiento del 76 % como una espuma blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 553. Rf = 0,8 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(3-metil-but-2-eniloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (38)

- 20 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **37** con un rendimiento del 68 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,86 (s, 1H), 5,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,70 (s, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 385, Rf = 0,35 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₅H₂₀N₄O₆S: calculado: C: 46,87; H: 5,24; N: 14,57; S: 8,34. Encontrado: C: 46,86; H: 5,24; N: 14,62; S: 8,34.

Ejemplo 19: 5-Amino-7-(prop-2-iniloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (40)

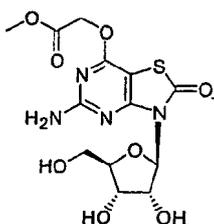
Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(prop-2-iniloxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (39)

De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **39** a partir de **16** y alcohol propargílico con un rendimiento del 62 % como una espuma blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 523. Rf = 0,7 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(prop-2-iniloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**40**)

5 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **39** con un rendimiento del 68 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,99 (s, 2H), 5,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,28 (m, 1H); EM (+)-ES $[M+H]^+$ m/z 355, Rf = 0,25 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₃H₁₄N₄O₆S 0,5 H₂O: calculado: C: 42,97; H: 4,16; N: 15,42; S: 9,82; encontrado: C: 43,22; H: 4,27; N: 14,80; S: 8,47.

10 **Ejemplo 20: Éster metílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-acético (42)**



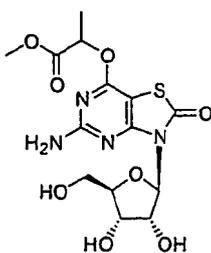
Etapa 1: Preparación del éster metílico del ácido [5-acetilamino-2-oxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-3-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-acético (**41**)

15 De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **41** a partir de **16** y éster metílico del ácido hidroxiaacético con un rendimiento del 58 % como una espuma blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 556. Rf = 0,45 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación del éster metílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-acético (**42**)

20 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **41** con un rendimiento del 57 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,93 (s, 3H), 5,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,42 (m, 1H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 389, $[2M+H]^+$ 777,3. Rf = 0,15 (THF al 75%-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₃H₁₆N₄O₈S: calculado: C: 40,21; H: 4,15; N: 14,43; S: 8,26. Encontrado: C: 40,07; H: 4,25; N: 14,20; S: 8,11.

25 **Ejemplo 21: Éster metílico del ácido 2-(5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-propiónico (44)**

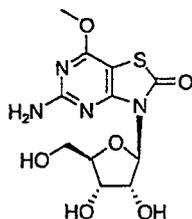


Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-[5-acetilamino-2-oxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-propiónico (**43**)

30 De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **43** a partir de **16** y éster metílico del ácido (±) 2-hidroxipropiónico con un rendimiento del 55 % como un sólido blanco: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 571. Rf = 0,4 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 2-(5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-propiónico (**44**)

35 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **43** con un rendimiento del 63 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,88 (s, 2H), 5,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 403, $[2M+H]^+$ 805. Rf = 0,15 (THF al 50 %-CHCl₃) Análisis elemental para C₁₄H₁₈N₄O₈S: calculado: C: 41,79; H: 4,51; N: 13,92; S: 7,97. Encontrado: C: 41,77; H: 4,50; N: 13,88; S: 7,94.

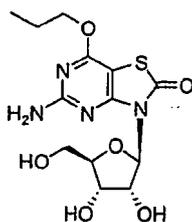
Ejemplo 22: 5-Amino-7-metoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (14)

Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-metoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (45).

- 5 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **45** a partir de **16** y metanol con un rendimiento del 65 % como una espuma blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 499. Rf = 0,5 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-metoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (14)

- 10 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **45** con un rendimiento del 78 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,91 (s, 2H), 5,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 1H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 331. Rf = 0,2 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₁H₁₄N₄O₆S 0,25 H₂O: calculado: C: 39,46; H: 4,37; N: 16,73; S: 9,58. Encontrado: C: 39,59; H: 4,17; N: 16,55; S: 9,52.

Ejemplo 23: 5-Amino-7-propoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (47)

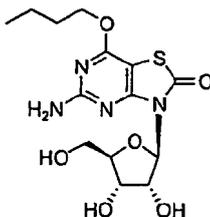
- 15 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-propoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (46)

De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **46** a partir de **16** y n-propanol con un rendimiento del 65 % como una espuma blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 527. Rf = 0,55 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-propoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (47)

- 20 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **47** con un rendimiento del 70 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,87 (s, 2H), 5,85 (J = 5,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (m, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ 359. Rf = 0,3 (THF al 50 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₁₃H₁₈N₄O₆S: calculado: C: 43,57; H: 5,06; N: 15,63; S: 8,95. Encontrado: C: 43,77; H: 5,29; N: 15,39; S: 8,81.

- 25 **Ejemplo 24: 5-Amino-7-butoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (49)**

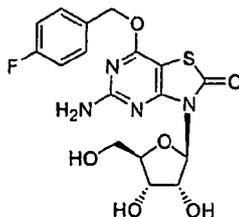


Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-butoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (48)

- 30 De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **48** a partir de **16** y n-butanol con un rendimiento del 64 % como una pasta blanca: EM(+)-ES $[M+H]^+$ 541. Rf = 0,65 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-butoxi-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**49**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **48** con un rendimiento del 72 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,87 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,92 (m, 3H); EM(+)-ES $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373. Rf = 0,25 (THF al 50 %- CHCl_3). Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: calculado: C: 45,15; H: 5,41; N: 15,04; S: 8,61. Encontrado: C: 44,79; H: 5,34; N: 15,02; S: 8,60.

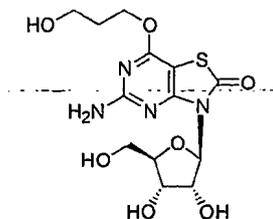
Ejemplo 25: 5-Amino-7-(4-fluorobenciloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**51**)

Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(4-fluorobenciloxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**50**)

De un modo similar el Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **50** a partir de **16** y alcohol 4-fluorobencilico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 3,0, 6,0$ Hz, 1H), 5,92 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,51 (dd, $J = 4,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,23 (dd, $J = 4,0, 8,0$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(4-fluorobenciloxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**51**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **50**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,78 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 1H).

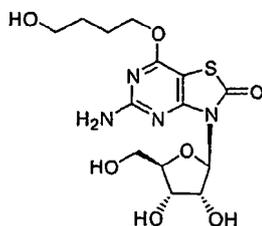
Ejemplo 26: 5-Amino-7-(3-hidroxi-1-propoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**53**)

Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(3-acetoxi-1-propoxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**52**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **52** a partir de **16** y monoacetato de 1,3-propanodiol (Dittmer, *JACS*, 79, 443 1-35) (1957)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,56-4,89 (m, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(3-hidroxi-1-propoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**53**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **52**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,87 (s, 2), 5,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,78 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,09 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 27: 5-Amino-7-(4-hidroxi-1-butoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (55)

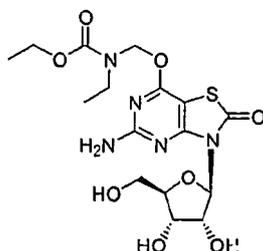
Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-(4-acetoxi-1-butoxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**54**)

- 5 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **54** a partir de **16** y monoacetato de 1,4-butanodiol (Clarke, *Tet. Lett.*, 43(27), 476 1-64 (2002)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,50 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,24 (dd, $J = 6,4, 12,0$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(4-hidroxi-1-butoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**55**)

- 10 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **54**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,87 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,79 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,43 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

15 **Ejemplo 28: Éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-etil-carbámico (58)**



Etapa 1: Preparación de N-etil-N-(hidroximetil)uretano (**56**)

- 20 En las condiciones experimentales generales indicadas por Kelper, *JOC*, 52, 453-55 (1987), se añadió una suspensión de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (46,0 mg, 266 μmol) en agua (480 μl) a una mezcla de N-etiluretano (2,04 ml, 17,1 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formalina (1,28 ml, 17,1 mmol) en una porción con agitación. La mezcla se enfrió y se formó gradualmente una solución turbia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se realizó un seguimiento de la desaparición del N-etiluretano mediante análisis por CCF. Después de 2 h, la reacción se inactivó añadiendo CO_2 sólido, se agitó durante 30 minutos y se filtró para eliminar el carbonato de bario precipitado. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un residuo oleoso. Las cantidades residuales de agua se eliminaron mediante
- 25 destilación azeotrópica con benceno (3 x 100 ml) proporcionando **56** como un aceite transparente (2,50 g, cuant.): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,40 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

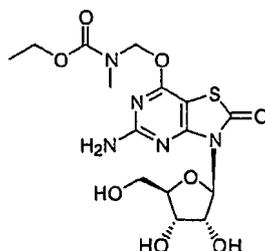
Etapa 2: Preparación del éster etílico del ácido 5-acetilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-etil-carbámico (**57**)

- 30 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó el compuesto **57** a partir de **16** y **56** como un sólido blanco con un rendimiento del 24 %. $R_f = 0,4$ (EtOAc al 33 %- CHCl_3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,49 (s a, 1H), 6,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,49 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,30 (m, 5H), 3,62 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614,2.

- 35 Etapa 3: Preparación del éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-etil-carbámico (**58**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **57** con un rendimiento del 30 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (s a, 2H), 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,49 (m, 3H), 5,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,82 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,11 (c, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,09 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,3.

Ejemplo 29: Éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3- β -D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-metil-carbámico (61)



Etapa 1: Preparación de N-metil-N-(hidroximetil)uretano (**59**)

10 De un modo similar al Ejemplo 28, etapa 1, se preparó el compuesto **59** a partir de N-metiluretano y formalina como un aceite espeso con un rendimiento cuantitativo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

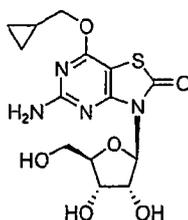
Etapa 2: Preparación del éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-metil-carbámico (**60**)

15 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó el compuesto **60** a partir de **16** y **59** con un rendimiento del 24 % como un sólido blanco: Rf 0,4 (EtOAc al 33 %- CHCl_3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,49 (s a, 1H), 6,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,49 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,30 (m, 5H), 3,62 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614,2.

20 Etapa 3: Preparación del éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3- β -D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-metil-carbámico (**61**)

25 De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **60** con un rendimiento del 20 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s a, 2H), 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,82 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,67 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,3.

Ejemplo 30: 5-Amino-7-ciclopropilmetoxi-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (63)



Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**25**)

30 A una suspensión de **1** (5,00 g, 15,8 mmol) en acetonitrilo (160 ml) a 0°C se le añadió sucesivamente Et_3N (11,0 ml 79,0 mmol), DMAP (195 mg, 1,59 mmol), y Ac_2O (4,47 ml, 47,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se concentró dando un jarabe marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1-10$ %) proporcionando 6,22 g (89 %) de triacetato **25** como un sólido blanco: pf 198-199 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 7,02 (s a, 2H), 5,90 (m, 2H), 5,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 12,4, 3,2$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); EM (+)-ES $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 443,3.

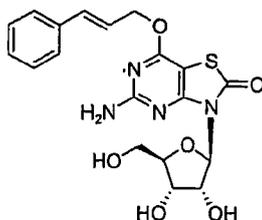
Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-ciclopropilmetoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**62**)

A una mezcla heterogénea del triacetato **25** anterior (1,49 g, 3,37 mmol), resina de trifetilfosfina en soporte polimérico Argonaut (5,98 g, 10,1 mmol) y ciclopropilmetilcarbinol (546 μ l, 6,74 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C se le añadió DEAD (742 μ l, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y después se filtró a través de un lecho fino de SiO₂. El filtrado concentrado se cromatografió (SiO₂, gradiente de elución, EtOAc al 0-5 %-CHCl₃), proporcionando 680 mg (42 %) de un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (s, 2H), 5,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 6,2, 4,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 6,6, 6,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 12,1, 3,7 Hz, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,20-1,26 (m, 1H), 0,53-0,58 (m, 2H), 0,31-0,35 (m, 2H); EM(+)-ES [M+H]⁺ *m/z* 497. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₄N₄O₉S: C: 48,38; H: 4,87; N: 11,28; S: 6,46. Encontrado: C: 48,53; H: 4,99; N: 11,27; S: 6,18.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-7-ciclopropilmetoxi-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**63**)

A una suspensión de **62** (570 mg, 1,18 mmol) en MeOH se le añadió K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 1 h, se concentró, se repartió entre IPA al 20 %-CHCl₃ y agua, y después se trituró con Et₂O proporcionando 128 mg (29 %) de **63** como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 (s, 2H), 5,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,77 (c, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 4,09 (c, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,75 (c, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,39-3,60 (m, 2H), 1,20-1,27 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,31-0,34 (m, 2H); EM(+)-ES [M+H]⁺ *m/z* 371. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₈N₄O₆S: C: 45,40; H: 4,90; N: 15,13; S: 8,66. Encontrado: C: 44,98; H: 4,92; N: 14,92; S: 8,49.

Ejemplo 31: 5-Amino-7-(3-fenil-aliloxi)-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (66**)**



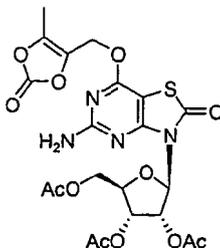
Etapa 1: Preparación de 5-amino-7-(3-fenil-aliloxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**64**)

De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 25, se preparó el compuesto **64** a partir de **25** y alcohol cinámico con un rendimiento del 69 %: EM(+)-ES [M+H]⁺ *m/z* 601.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(3-fenil-aliloxi)-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**65**)

De un modo similar a la etapa 3 del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título a partir de **64** con un rendimiento del 19 % como un sólido blanco: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,79 (c, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,09 (c, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,30-3,60 (m, 2H); EM(+)-ES [M+H]⁺ *m/z* 433. Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₀N₄O₆S: C: 52,77; H: 4,66; N: 12,96; S: 7,41. Encontrado: C: 52,28; H: 4,66; N: 12,66; S: 7,27.

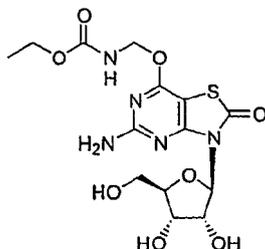
Ejemplo 32: 5-Amino-7-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (66**)**



A una solución de triacetato **25** (1,55 g, 3,50 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió trifetilfosfina en soporte polimérico (4,95 g, 10,50 mmol, Argonaut). A esta mezcla se le añadió 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (0,91 g, 7,00 mmol), preparada según el procedimiento de Alepegiani, *Syn. Comm.*, 22(9), 1277-82 (1992). Después se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,73 ml, 4,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se filtró y se lavó con MeOH y CHCl₃. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetona/CHCl₃ = 10-20 %) proporcionando el derivado de dioxolona **66** (1,38 g, 71 %) como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06 (s, 2H), 6,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H),

5,92 (dd, $J = 6,6, 4,4$ Hz, 1H), 5,56 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (dd, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,10 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 555,3. Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_{12}S \cdot Me_2CO$: C: 47,06; H: 4,61; N: 9,15; S: 5,23. Encontrado: C: 47,25; H: 4,37; N: 9,53; S: 5,52.

5 **Ejemplo 33: Éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-carbámico (68)**



Etapa 1: Preparación de (5-amino-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (26)

10 A una suspensión de **1** (1,00 g, 3,16 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió sucesivamente imidazol (753 mg, 11,06 mmol), DMAP (39 mg, 0,32 mmol) y clortrietilsilano (1,64 ml, 9,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH/ $CHCl_3 = 1-5$ %) proporcionando 1,91 g (92 %) de compuesto **26** como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,99 (s, 1H), 5,62 (s a, 2H), 5,19 (dd, $J = 4,4, 6,0$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 2,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 7,6, 10,8$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,68 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,54 (m, 2H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 660,0.

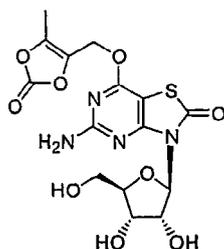
Etapa 2: Preparación de éster etílico del ácido 5-amino-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil-β-D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-carbámico (67)

20 De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 13, se preparó el compuesto **67** a partir de **26** y N-etiluretano con un rendimiento del 31 % como un sólido blanco: $[M+H]^+$ 760,5; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,43 (s a, 2H), 6,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,19 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 4,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,19 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (dd, $J = 10,8, 7,6$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,4, 4,8$ Hz, 1H), 1,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,69 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,55 (m, 2H); $[M+H]^+$ 760,5.

Etapa 3: Preparación de éster etílico del ácido (5-amino-2-oxo-3-β-D-ribofuranosil-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloximetil)-carbámico (68)

30 Una solución de **67** (244 mg, 321 μ mol), HF 5 M en piridina (321 μ l, 1,60 mmol) y THF (3,20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 h. La eliminación de los disolventes a vacío dejó un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 10 %- $CHCl_3$) proporcionando **68** (119 mg, 90 %) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s a, 1H), 7,76 (s a, 2H), 5,82 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,82 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 6,0$, 1H), 4,11 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,78 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); $[M+H]^+$ 418,2.

35 **Ejemplo 34: 5-Amino-7-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (70)**



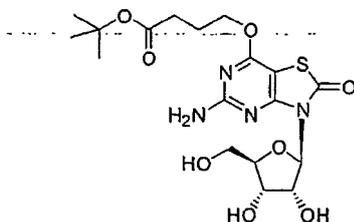
Etapa 1: Preparación de 5-Amino-7-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (69)

De un modo similar al Ejemplo 32, se preparó el compuesto **69** a partir de **26** y 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona como un sólido blanco con un rendimiento del 45 %: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,94 (s a, 2H), 4,38 (dd, $J = 4,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,79 (dd, $J = 11,2, 8,0$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 0,70 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,53 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 771,5.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**70**)

De un modo similar a la etapa 3 del Ejemplo 33, se preparó el compuesto del título a partir de **69** con un rendimiento del 89 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,03 (s a, 2H), 5,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,02 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,83 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,14 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,80 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,2.

Ejemplo 35: Éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-oxo-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-butírico (72)



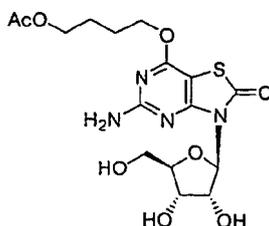
Etapa 1: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-oxo-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-butírico (**71**)

De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 13, se preparó el compuesto **71** a partir de **26** y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-butírico (Lui, *JOC*, 68(17), 6679-6684 (2003)) como un sólido blanco con un rendimiento del 92 %: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,98 (s a, 2H), 4,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,38 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, $J = 10,8, 7,6$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,06 (quint, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,70 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,53 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 801,5.

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-oxo-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi)-butírico (**72**)

De un modo similar a la etapa 3 del Ejemplo 33, se preparó el compuesto del título a partir de **71** con un rendimiento del 66 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,93 (s a, 2H), 5,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,83 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,13 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,80 (c, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,96 (quint, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,3.

Ejemplo 36: 5-Amino-7-(4-acetoxi-1-butoxi)-3- β -D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (74)



Etapa 1: Preparación de 5-amino-7-(4-acetoxi-1-butoxi)-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**73**)

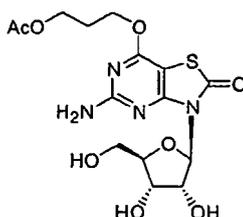
De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **73** a partir de **26** y monoacetato de 1,4-butanodiol con un rendimiento del 81 % como un sólido blanco: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 5,6, 5,2$ Hz, 1H), 4,93 (s a, 2H), 4,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,37 (dd, $J = 4,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, $J = 11,2, 7,6$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,8, 4,8$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,70 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,61 (c, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,56 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 773,5.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(4-acetoxi-1-butoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**74**)

Una solución de **73** (188 mg, 243 μmol) y HF 1 M en acetonitrilo (1,22 ml, 1,22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La eliminación de los disolventes a vacío dejó un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 10 %-CHCl₃) proporcionando **74** (91,1 mg, 88 %) como un sólido blanco:

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93 (s a, 2H), 5,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,83 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,80 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H); [M+H]⁺ 431,3.

Ejemplo 37: 5-Amino-7-(4-acetoxi-1-propoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (76)



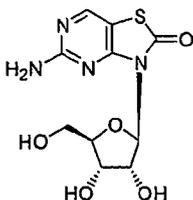
Etapa 1: Preparación de 5-amino-7-(4-acetoxi-1-propoxi)-3-(2',3',5'-tris-O-trietilsilanil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**75**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 2, se preparó **75** a partir de **26** y monoacetato de 1,3-propanodiol con un rendimiento del 70 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 4,93 (s a, 2H), 4,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J* = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,12 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,70 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,61 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,54 (m, 2H); [M+H]⁺ 759,5.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-(4-acetoxi-1-propoxi)-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**76**)

De un modo similar al Ejemplo 36, etapa 2, se preparó **76** a partir de **75** con un rendimiento del 92 % como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,94 (s a, 2H), 5,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,83 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,80 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 11,2, 6,0 Hz, 1H), 2,06 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H); [M+H]⁺ 417,2.

Ejemplo 38: 5-Amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (79)



Etapa 1: Preparación de 5-amino-7-tioxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**77**)

A una solución de **25** (1 g, 2,26 mmol) en piridina (50 ml) se le añadió a temperatura ambiente P₂S₅ (2,13 g, 4,79 mmol). La solución se sometió a reflujo suavemente (temperatura del baño 130-140 °C) durante 29 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a vacío. El exceso de P₂S₅ se descompuso mediante la adición de H₂O (40 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 40 ml). La capa orgánica secada (MgSO₄) se evaporó proporcionando un jarabe, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetona/CHCl₃ = 15 %) proporcionando 0,93 g (90 %) de **77** como un sólido amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 7,35 (s a, 2H), 5,89 (m, 2H), 5,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,10 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 459,3.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**78**) [compuesto según la invención]

Una suspensión de níquel Raney® 2800 (3 espátulas grandes, prelavado con H₂O, MeOH y acetona) en acetona (50 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. Se añadió subsiguientemente a la suspensión anterior a reflujo triacetato **77** (0,93 g, 2,03 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, se enfrió a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó burbujeando H₂S (g) en la mezcla durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho fino de Celite® y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH/CHCl₃ = 1-2 %) proporcionando 0,52 g (60 %) de **78** como un sólido blanco: pf 121-123 °C; ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 6,4, 3,6 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,11 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 427,2. Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₈N₄O₈S·0,5 CH₃OH·0,25 H₂O: C: 44,34; H: 4,62; N: 12,54; S: 7,17. Encontrado: C: 44,54; H: 4,88; N: 12,16; S: 7,17.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

A una solución de **78** (0,52 g, 1,22 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (25 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se neutralizó con AcOH (21 μl, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, se concentró y se trituró con H₂O (2 ml) proporcionando 0,33 g del compuesto **79** (89 %) como un sólido blanco: pf 220 °C (Dec); ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,81 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 301,1. Análisis elemental calculado para C₁₀H₁₂N₄O₅S·0,3 H₂O: C: 39,29; H: 4,15; N: 18,33; S: 10,49. Encontrado: C: 39,51; H: 4,18; N: 17,95; S: 10,27.

20 Ejemplo 39: 5-Amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

Ruta de síntesis alternativa A

Etapa 1: Preparación de 5-amino-7-cloro-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**80**)

A una solución de **25** (0,84 g, 1,90 mmol) en CHCl₃ (9 ml) se le añadió trietilamina (0,50 ml, 3,59 mmol) y POCl₃ (1,60 ml, 17,1 mmol). Después de calentar a reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo y NaHCO₃ ac. sat. (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La concentración seguida por cromatografía ultrarrápida (9:1/CH₂Cl₂:EtOAc) proporcionó 708 mg (87 %) de producto como un sólido blanco, pf 101-103 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2), 4,97 (dd, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1), 4,21 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

30 Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**78**)

Un matraz de fondo redondo secado a la llama se cargó con **80** (4,37 g, 9,48 mmol) y ácido acético glacial (61 ml). El matraz se selló con un tapón y se purgó con nitrógeno. Se añadió el par cinc-cobre (6,07 g, Aldrich) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 21 h. La reacción se calentó después a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc (200 ml) y se concentró a vacío. El sólido blanco resultante (residuo) se diluyó con CH₂Cl₂ (250 ml) y se lavó con NaOH 0,5 M (500 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 5 %-CH₂Cl₂) proporcionó **78** (3,64 g, 90 %) como un polvo blanco idéntico en todos los aspectos al material aislado en el Ejemplo 38, etapa 2.

40 Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 38, etapa 3.

Ejemplo 40: 5-Amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

Ruta de síntesis alternativa B

45 Etapa 1: Preparación de 5-acetilamino-7-cloro-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**81**)

Se añadió oxiclóruo de fósforo (6,42 ml, 70,2 mmol) gota a gota a una solución de **16** (3,40 g, 7,02 mmol), trietilamina (1,96 ml, 14,04 mmol) y cloroformo (14 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después a 70 °C durante 30 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota durante 2 h a una solución de NaHCO₃ (500 ml) ac. saturada a 0 °C y se agitó durante 1 h adicional. Las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa de nuevo con cloruro de metileno (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron dando un sólido amarillo. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 5 %-CHCl₃) proporcionando **81** (3,17 g, 90 %) como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 6,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 4,32 (td, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J

= 11,6, 6,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); [M+H]⁺ 503,3.

Etapa 2: Preparación de 5-acetilamino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**82**)

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (862 mg) a una solución de **81** (2,07 mg, 4,12 mmol), acetato de sodio (675 mg, 8,23 mmol) y etanol puro (100 ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 250-300 psi (1725-2070 kPa) de H₂ (g) en una bomba durante un periodo de 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se concentró dando un sólido amarillo. La mezcla se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 10%-CHCl₃) proporcionando **82** (1,74 g, 90 %) como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 6,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 6,0, 4,0 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); [M+H]⁺ 469,4.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

De un modo similar al Ejemplo 13, etapa 3, se preparó el compuesto del título a partir de **82**.

Ejemplo 41: 5-Amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-ona (79)

15 Ruta de síntesis alternativa C

Etapa 1: Preparación de N'-(7-cloro-2-oxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina (**83a**)

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,58 ml, 35,4 mmol) durante 1 h a una mezcla de **16** (500 mg, 1,03 mmol) y DMF (1,29 ml, 16,7 mmol) en CHCl₃ (28 ml) a temperatura ambiente en N₂. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante un periodo de 23 h. La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución de NaHCO₃ sat. helada y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando **83a** (519 mg, cuant.) como una espuma blanca: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 6,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 6,4, 3,6 Hz, 1H); 5,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); [M+H]⁺ 516,1.

Etapa 1a: Preparación de N'-(7-bromo-2-oxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina (**83b**)

Se añadió gota a gota bromuro de tionilo (11,2 ml, 145 mmol) durante 1 h a una mezcla de **16** (2,34 g, 4,83 mmol), DMF (5,61 ml, 72,5 mmol), CHCl₃ (50 ml) y tolueno (55 ml) a temperatura ambiente en N₂. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante un periodo de 20 h. La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución de NaHCO₃ sat. helada y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando un residuo amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 20 %-CHCl₃) proporcionando **83b** (1,53 g, 57 %) como una espuma blanca: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 6,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); [M+H]⁺ 560,2.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**78**) [compuesto según la invención]

Un matraz de fondo redondo secado a la llama se cargó con **83a** (1,08 g, 2,11 mmol) y ácido acético glacial (21 ml). El matraz se selló con un tapón y se purgó con nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (1,38 g, 21,1 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc (100 ml) y se concentró a vacío. El sólido blanco resultante (residuo) se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (500 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 5 %-CH₂Cl₂) proporcionó **78** (464 mg, 52 %) como un polvo blanco idéntico en todos los aspectos al material aislado en el Ejemplo 38, etapa 2.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 38, etapa 3.

Ejemplo 42: 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (79)

50 Ruta de síntesis alternativa D

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-carbaldehído (**85**)

El compuesto **85**, sintetizado originariamente por Baranov y col., *Chem. Het. Compounds* (Trad. Ingl.), **1975**, 11, p.73 se preparó usando una modificación del procedimiento comunicado. Se suspendió 2,4-tiazolidindiona **84** (25,0 g, 213 mmol) disponible comercialmente en POCl₃ (59 ml, 641 mmol) enfriado a 0 °C con un baño de hielo de refrigeración. Se añadió gota a gota DMF (24,8 ml, 320 mmol) a la reacción durante 15 min. La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y después a 115 °C durante 20 min. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió a 90 °C y se mantuvo durante 1 hora adicional. Después de 1 h la mezcla se calentó a 115 °C durante 15 min. La reacción caliente se vertió en 1 litro de agua con agitación vigorosa. Después de 10 min la mezcla se filtró. La fase acuosa se extrajo 5 veces con dietiléter (600 ml) y la fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo sólido se disolvió en un volumen mínimo de NaHCO₃ ac. sat.. La mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl 6 M hasta pH = 2 y después se formó un precipitado después de aproximadamente 30 min. La filtración proporciona 20,9 g de compuesto **85** con el 62 % de rendimiento: Rf = 0,3 (H₂O al 2 %, metanol al 8 %, acetato de etilo al 90 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); MS (+)-ES [M+H]⁺ 164.

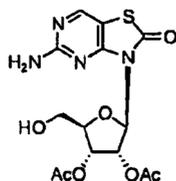
Etapa 2: Preparación de 5-amino-3H-tiazol[4,5-d]pirimidin-2-ona (**86**)

Se suspendió compuesto **85** (1,22 g, 7,47 mmol), clorhidrato de guanidina (2,13 g, 22,4 mmol), K₂CO₃ (1,03 g, 7,47 mmol) y NaHCO₃ (1,88 g, 22,3 mmol) en DMF y se calentó durante dos días a 110 °C. Después de que se consumiera el material de partida, determinado por CCF, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo sólido se trituró con agua. Se obtuvo una muestra analíticamente pura de **86** por HPLC (ODS-A C18; gradiente 3-97 % de CH₃CN/H₂O; 1,0 ml/min). Sólido color canela: HPLC Rt = 1,63 min; Rf 0,45 (H₂O al 2 %, metanol al 8 %, acetato de etilo al 90 %); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 6,67 (s, 2H); EM(+)-ES [M+H]⁺ 169; análisis elemental para C₅H₄N₄OS 0,1 CH₃CN 0.1 H₂O: calculado: C: 35,88; H: 2,61; N: 32,99; S: 18,42. Encontrado: C: 35,96; H: 2,75; N: 32,56; S: 18,42.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**79**)

Se mezclaron compuesto **86** (62 mg, 0,4 mmol), tetraacetato de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (128 mg, 0,4 mmol) e hidrogenofosfato de bis(p-nitrofenilo) (13 mg, 0,04 mmol) y se dispusieron en un matraz de 500 ml. El recipiente de reacción se dispuso cuidadosamente a vacío (~ 5,0 mmHg) y se hizo descender en un baño de aceite calentado a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, gradiente 5 a 35 % de acetato de etilo en clorofórmico) proporcionando 68 mg de compuesto **79** (40 %) como un sólido blanco como un polvo blanco idéntico en todos los aspectos al material aislado en el Ejemplo 38, etapa 2.

Ejemplo 43: 5-Amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (87**) [compuesto según la invención]**



Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-terc-butildimetilsilanil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**87**)

A una solución de **79** (0,68 g, 2,28 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió imidazol (0,54 g, 7,93 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,68 g, 4,56 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, punto en el cual se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, gradiente MeOH/CHCl₃ = 5-20 %) proporcionando 0,49 g (52 %) **87** como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,79 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 415,4.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil, 5'-O-terc-butildimetilsilanil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**88**)

A una suspensión de **87** (0,20 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C se le añadió sucesivamente Et₃N (0,26 ml, 1,86 mmol) y Ac₂O (91 μl, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, tras lo cual se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, gradiente acetona/CHCl₃ = 5-10 %) proporcionando 0,22 g (92 %) de **88** como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,00 (m, 2H), 5,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (d, J = 2,4 Hz, 6H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 499,5.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**89**)

A una solución de **88** (0,22 g, 0,44 mmol) en THF (5 ml) en un vial de plástico se le añadió HF/piridina (0,70 ml). La reacción se agitó durante 2 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH/CHCl₃: gradiente = 5-10 %) proporcionando 0,17 g (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco: pf 109-111 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,00 (m, 2H), 5,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,4, 6,0 Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 385,3. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₆N₄O₇S 0,5 CH₃OH 0,2 CHCl₃: C: 41,61; H: 4,32; N: 13,21; S: 7,56. Encontrado: C: 41,73; H: 4,29; N: 12,86; S: 7,33.

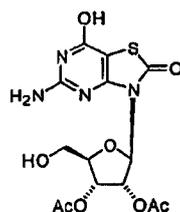
Ejemplo 44: 5-Amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (89) [compuesto según la invención]

10 Ruta de síntesis alternativa A

Etapla 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (**89**)

A una solución transparente de **78** (500 mg) en acetona (5 ml) se le añadió tampón de fosfato de sodio (pH = 7,0, 0,1 M, 25 ml) después de lo cual la solución se volvió turbia (precipitado blanco). Se añadió a la mezcla resina de lipasa de *Candida antarctica* (250 mg) y la suspensión, subsiguientemente, se agitó suavemente durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla transparente resultante se filtró y el disolvente orgánico se eliminó a vacío. La solución acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El sólido resultante pudo purificarse posteriormente de un modo similar al descrito en el Ejemplo 43, etapa 3.

Ejemplo 45: 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (92)



20 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-terc-butildimetilsilanil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**90**)

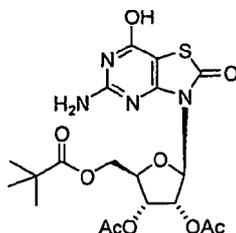
A una mezcla de **1** (12,0 g, 37,9 mmol) e imidazol (7,75 g, 114 mmol) en DMF se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo 1 (5,72 g, 37,9 mmol) como una solución en DMF (25 ml). El análisis por CCF (MeOH al 20 %-CHCl₃) indicó que la reacción se desarrolló hasta que se completó al ~ 60 %. Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (5,72 g, 37,9 mmol) adicional en porciones hasta completar la reacción, después de lo cual se inactivó con MeOH (10 ml) y después se concentró dando un residuo marrón. El residuo se disolvió en EtOAc (800 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro-carbón y después se filtró a través de un lecho fino de SiO₂ dando una solución que se concentró dando un sólido color canela. La trituración del producto bruto con Et₂O proporcionó **90** 12,41 g (76 %) como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 6,92 (s a, 2H), 5,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,59-3,64 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil, 5'-O-terc-butildimetilsilanil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**91**)

35 A una solución homogénea de diol **90** (2,44 g, 5,67 mmol) y Et₃N (2,37 ml, 17,0 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió secuencialmente Ac₂O (1,06 ml, 11,3 mmol) y DMAP (69 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se concentró y se cromatografió (SiO₂, gradiente de elución, 40-60 % EtOAc-CHCl₃), proporcionando 1,2 g (41 %) de **91** como un sólido blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H) 6,96 (s a, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 3,48- 3,59 (m, 3H) EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 515.

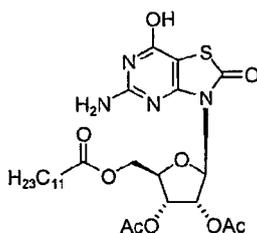
Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**92**)

45 A una solución homogénea de **91** (1,2 g, 2,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (4,7 ml, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h, después se concentró y se cromatografió proporcionando 800 mg (86 %) de un sólido blanco: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 6,97 (s a, 2H), 5,95 (dd, J = 5,9, 4,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,00 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 3,48-3,64 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); EM(+)-ES [M+H]⁺ m/z 401.

Ejemplo 46: 5-Amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-pivalil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (93)

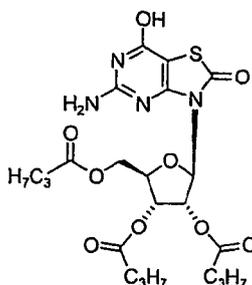
Etapa 1. Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-pivalil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**93**)

- 5 De un modo similar al Ejemplo 30, etapa 1, se preparó el compuesto **93** a partir de **92** y anhídrido pivalico con un rendimiento del 21 % como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 6,98 (s a, 2H), 5,88-5,91 (m, 2H), 5,55 (dd, $J = 7,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 12,1, 4,0$ Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 12,1, 5,1$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); EM(+)-ES $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 485. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ 0,75 H_2O : C: 45,82; H: 5,16; N: 11,25; S: 6,44. Encontrado: C: 45,93; H: 5,20; N: 11,29; S: 6,44.

10 Ejemplo 47: 5-Amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-lauril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (94)

Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-lauril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**94**)

- 15 De un modo similar al Ejemplo 30, etapa 1, se preparó el compuesto **94** a partir de **92** y anhídrido láurico con un rendimiento del 59 % como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 6,97 (s a, 2H), 5,87-5,91 (m, 2H), 5,51 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 12,1, 3,5$ Hz, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,08 (dd, $J = 12,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 16H), 0,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); EM(+)-ES $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 583. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: C: 52,55; H: 6,49; N: 9,25; S: 5,29. Encontrado: C: 52,58; H: 6,57; N: 9,49; S: 5,38.

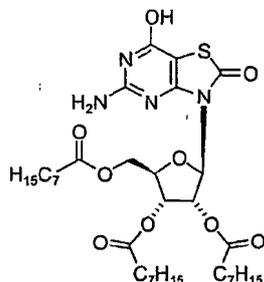
20 Ejemplo 48: 5-Amino-3-(2',3',5'-tri-O-butiril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (95)

Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-butiril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**95**)

- 25 De un modo similar al Ejemplo 30, etapa 1, se preparó el compuesto **95** a partir de **1** y anhídrido butírico. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 40 %- CHCl_3) y la trituración con Et_2O -hexanos proporcionó un sólido blanco con un rendimiento del 17 %: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 6,97 (s a, 2H), 5,87-5,91 (m, 2H), 5,54 (dd, $J = 12,8, 6,2$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 12,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,25-2,38 (m, 6H), 1,47-1,59 (m, 6H), 0,84-0,91 (m, 9H); EM(+)-ES $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 527. Análisis

elemental calculado para $C_{22}H_{30}N_4O_9S$: C: 50,18; H: 5,74; N: 10,64; S: 6,09. Encontrado: C: 50,18; H: 5,64; N: 10,56; S: 6,02.

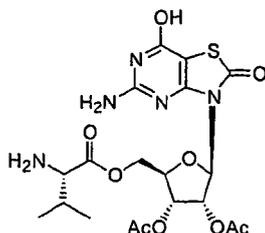
Ejemplo 49: 5-Amino-3-(2',3',5'-tri-O-capril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (96)



5 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-capril-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (96)

De un modo similar al Ejemplo 30, etapa 1, se preparó el compuesto **96** a partir de **1** y anhídrido caprílico con un rendimiento del 30 % como un sólido blanco: 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 6,96 (s a, 2H), 5,87-5,92 (m, 2H), 5,35 (dd, $J = 12,8, 6,2$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,7, 3,3$ Hz, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 11,7, 5,9$ Hz, 1H), 2,24-2,39 (m, 6H), 1,48-1,53 (m, 6H), 1,22-1,25 (m, 2H), 0,82-0,87 (m, 9H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 695. Análisis elemental calculado para $C_{34}H_{54}N_4O_9S$: C: 58,77; H: 7,83; N: 8,06; S: 4,61. Encontrado: C: 58,65; H: 7,92; N: 7,98; S: 4,55.

Ejemplo 50: Clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (98)

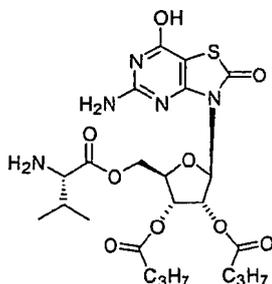


15 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-di-O-acetil-5'-O-(N-terc-butoxicarbonil-L-valinil)]-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (97)

A una suspensión de **3** (2,00 g, 4,09 mmol) en MeCN (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió Et_3N (1,14 ml, 8,19 mmol). La mezcla resultante se agitó 30 min, se trató con bicarbonato de di-terc-butilo (894 mg, 4,09 mmol) y después se agitó 16 h. A esta mezcla se le añadieron secuencialmente Et_3N (1,40 ml, 10,0 mmol) y Ac_2O (950 μ l, 10,0 mmol). Después de 3 h, la mezcla se concentró, se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y después se cromatografió (SiO_2 , EtOAc al 80 %- $CHCl_3$), proporcionando una espuma blanca. La espuma se trituró en $CHCl_3$ - Et_2O -hexanos dando 1,38 g de diacetato **97** como un sólido blanco: 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (s a, 2H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,13-4,23 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 8,1, 6,6$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); EM(-)-ES $[M-H]^+$ m/z 598.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-di-O-acetil-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (98)

A una mezcla de HCl 4 M en dioxano (50 ml) e i -PrOAc se le añadió **97** sólido (1,35 g, 2,25 mmol). La solución resultante formó una mezcla heterogénea en un periodo de varios minutos. Después de 1 h, la suspensión se filtró, se lavó con Et_2O y después se secó a alto vacío proporcionando 0,66 g (55 %) de un sólido blanco: 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,19 (s a, 2H), 4,46 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,28-4,44 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,68 (s a, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 498. Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{25}N_5O_9S \cdot 1,0 HCl \cdot 1,0 H_2O$: C: 41,19; H: 5,09; Cl: 6,40; N: 12,64; S: 5,79. Encontrado: C: 41,52; H: 5,01; Cl: 6,64; N: 12,85; S: 5,85.

Ejemplo 51: Clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-di-O-butiril-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (100)

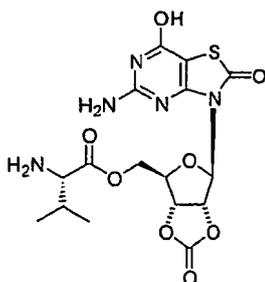
5 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-di-O-butiril-5'-N-terc-butoxicarbonil-L-valinil]-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**99**)

De un modo similar al Ejemplo 49, etapa 1, se preparó **99** a partir de **3** y anhídrido butírico con un rendimiento del 62 % como un sólido ceroso blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,97 (s a, 2H), 5,92 (dd, $J = 6,6, 3,7$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 4,13-4,23 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 8,1, 6,6$ Hz, 1H), 2,24-2,39 (m, 4H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 0,85-0,91 (m, 12H); EM(-)-ES $[\text{M}-\text{H}]^+$ m/z 654.

10 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-di-O-butiril-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**100**)

De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 49, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,19 (s a, 2H), 6,00 (dd, $J = 6,6, 4,4$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 12,5, 5,9$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 12,5, 2,9$ Hz, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,83-3,85 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 4H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 4H), 0,83-0,96 (m, 12H); EM(-)-ES $[\text{M}-\text{H}]^+$ m/z 554. Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 1,1 HCl 0,5 H_2O : C: 45,68; H: 5,85; Cl: 6,45; N: 11,58; S: 5,30. Encontrado: C: 45,34; H: 5,70; Cl: 6,59; N: 11,62; S: 5,42.

15 **Ejemplo 52: Clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-O-carbonil-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (102)**

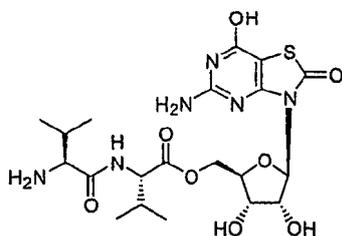


25 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-O-carbonil-5'-O-(N-terc-butoxicarbonil-L-valinil-β-D-ribofuranosil)]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**101**)

De un modo similar al Ejemplo 49, etapa 1, se preparó **101** a partir de **3** con un rendimiento del 54 % como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (s a, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 8,1$, 1H), 5,67-5,72 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,23-4,32 (m, 2H), 3,82 (dd, $J = 13,9, 5,9$ Hz, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); EM(-)-ES- $[\text{M}-\text{H}]^+$ m/z 540.

30 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 5-amino-3-(2',3'-di-O-carbonil-5'-O-L-valinil-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**102**)

De un modo similar al Ejemplo 49, etapa 2, se preparó **102** con un rendimiento del 65 % como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,25 (s a, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,76-5,82 (m, 2H), 4,39 (dd, $J = 10,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,41-3,54 (m, 1H), 2,01-2,32 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); EM(-)-ES $[\text{M}-\text{H}]^+$ m/z 440. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 1,1 HCl 0,5 H_2O 0,75 Et_2O : C: 40,21; H: 4,22; Cl: 7,42; N: 14,66; S: 6,71. Encontrado: C: 41,48; H: 5,08; Cl: 7,16; N: 12,75; S: 5,79.

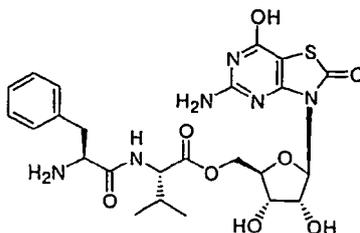
Ejemplo 53: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-(L-valinil-L-valinil)-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (104)

5 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-O-isopropiliden-5'-O-(N-terc-butoxicarbonil-L-valinil-L-valinil)-β-D-ribofuranosil]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**103**)

A una mezcla heterogénea de Boc-Val-Val-OH (3,00 g, 9,48 mmol) y EDC (1,82 g, 9,48 mmol) en DCE (22,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió piridina (7,5 ml). Después de volverse homogénea, la mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió secuencialmente **2** (3,07 g, 8,62 mmol) y DMAP (1,16 g, 9,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0°C y después 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y después se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, se cromatógrafió (SiO₂, gradiente de elución 60 % de EtOAc-CHCl₃ al 100 % de EtOAc), y se concentró dando un sólido pegajoso. La trituración del sólido en Et₂O-CHCl₃ proporcionó 2,048 g (36 %) de **103** como un sólido cristalino: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 13,2, 8,1 Hz, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,61 (dd, J = 11,7, 8,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,10-4,35 (m, 3H), 3,76-3,90 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,77-0,86 (m, 12H); [M-H]⁺ m/z 653.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-[L-valinil-L-valinil]-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**104**)

A una mezcla de HCl 4 M en dioxano (50 ml) e i-PrOAc se le añadió **103** sólido (1,48 g, 2,26 mmol). La solución resultante formó una mezcla heterogénea en un periodo de varios minutos. Después de 1 h, la suspensión se filtró, se lavó con Et₂O y después se secó a alto vacío proporcionando 948 mg (74 %) de **104** como un sólido blanco: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,06 (s a, 3H), 7,03 (s a, 2H), 5,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 11,7, 8,0 Hz, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,02-2,13 (m, 2H), 0,87-0,92 (m, 12H); EM(-)-ES [M-H]⁺ m/z 513.

Ejemplo 54: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-(L-fenilaliniil-L-valinil)-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (106)

30 Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-O-isopropiliden-5'-O-(N-terc-butoxicarbonil-L-fenilaliniil-L-valinil)-β-D-ribofuranosil]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**105**)

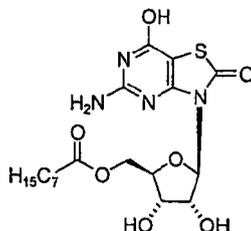
De un modo similar a la etapa 1 del Ejemplo 52, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 64 % como un sólido blanco: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,02 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,12-4,34 (m, 4H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17-1,28 (m, 14H), 0,77-0,85 (m, 6H); EM(-)-ES [M-H]⁺ m/z 701.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-[L-fenilaliniil-L-valinil]-β-D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**106**)

De un modo similar a la etapa 2 del Ejemplo 52, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 74 %

como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,16 (s a, 3H), 7,19-7,28 (m, 5H), 7,09 (s a, 2H), 5,79 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,20 (s a, 3H), 4,70 (dd, $J = 5,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,7, 3,3$ Hz, 1H), 4,03-4,24 (m, 3H), 3,90-3,94 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 14,0, 5,9$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 14,0, 7,7$ Hz, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); EM(-)-ES M^+ m/z 562.

5 **Ejemplo 55: Clorhidrato de 5-amino-3-(5'-O-capril- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (109)**



Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-O-(4-fluorobenciliden)- β -D-ribofuranosil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (107)

10 A una solución homogénea del **90** (750 mg, 1,74 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,86 ml, 17,4 mmol) en THF se le añadió H_2SO_4 (1 gota). La mezcla resultante se agitó 16 h, después de lo cual se había formado un precipitado. La filtración proporcionó 360 mg (49 %) de acetal de bencilideno **107** como un sólido amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H) 6,96 (s a, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 3H) EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 423.

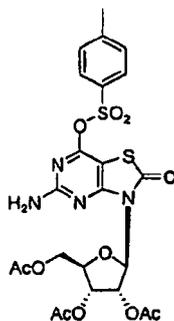
15 Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-[2',3'-O-(4-fluorobenciliden)-5'-caprioxi- β -D-ribofuranosil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (108)

20 A una mezcla heterogénea de **107** (360 mg, 0,605 mmol), Et_3N (278 μl , 2,00 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió anhídrido caprílico (180 μl , 0,605 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h, después de lo cual se concentró y se cromatógrafió (SiO_2 , gradiente de elución, 40-60 % EtOAc- CHCl_3), proporcionando 407 mg (87 %) de **108** como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 9,2, 8,8$ Hz, 2H), 7,00 (s a, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,15-5,18 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 4,14 (dd, $J = 11,4, 7,7$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,20-1,23 (m, 8H), 0,82 (t, $J = 5,9$ Hz, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 549.

Etapa 4: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-capril- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (109)

25 Una mezcla de **108** (200 mg, 0,365 mmol) y PPTS (5 mg, 0,02 mmol) en MeOH (40 ml) se calentó a 45 $^\circ\text{C}$ durante 20 min, se concentró y se sometió a purificación por HPLC, proporcionando 69 mg (43 %) del compuesto del título como un sólido blanco: ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 6,93 (s a, 2H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,1, 6,4$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,9, 6,8$ Hz, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 2,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 8H), 0,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); EM(+)-ES $[M+H]^+$ m/z 443. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 1,0 H_2O : C: 46,71; H: 5,78; N: 11,47; S: 6,56. Encontrado: C: 46,62; H: 6,09; N: 12,01; S: 6,89.

30 **Ejemplo 56: Ester del ácido (5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-tolueno-4-sulfónico (110)**



35

Etapa 1: 5-Amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-(4-toluenosulfonilo)-2-ona (110)

Se disolvió compuesto **25** (250 mg, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadieron DMAP (3,4 mg, 0,028 mmol) y la TEA (0,24 ml, 1,70 mmol). A esta mezcla se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (21,5 mg, 113 mmol) en partes alícuotas de un quinto de un equivalente cada 40 min. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de 3 h la mayor parte del material de partida se consumió. La mezcla de reacción bruta se pasó a través de un tapón de sílice, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 25 % en cloroformo. El producto se disolvió en etiléter y después de la adición de hexanos precipitó el compuesto **16** (190 mg, 0,32 mmol) como un sólido blanco: ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 5,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); EM(+)-ES (M+H)⁺ 597, Rf = 0,65 (acetato de etilo al 75 %-CHCl₃). Análisis elemental para C₂₃H₂₄N₄O₁₁S: calculado: C: 46,30; H: 4,05; N: 9,39; S: 10,75. Encontrado: C: 46,54; H: 4,27; N: 9,19; S: 10,44.

Pruebas biológicas

La capacidad de compuestos inventivos para demostrar características de administración oral favorables y para inducir respuestas inmunitarias cuando se administran por una vía seleccionada se demostró fácilmente en ratones y perros beagle. Los resultados de dichas mediciones para compuestos inventivos pueden compararse con los resultados de experimentos similares con compuestos descritos en la literatura referenciada en la presente divulgación (por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.041.426 y 4.880.784) para revelar las ventajas de compuestos de fórmula I con respecto a propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Concentraciones de interferón alfa (Mu-IFN-α) en ratones

El ratón normal proporciona un sistema útil para la evaluación del grado en que las invenciones descritas en el presente documento proporcionan una mejora material en la administración oral de **1** (isatoribina). No sólo se pueden medir las concentraciones en plasma de isatoribina resultantes de la administración oral de dicho(s) profármaco(s), sino que la investigación inmunológica amplia en el ratón también ha proporcionado reactivos adecuados para medir los niveles de interferón alfa, una citocina de interés que refleja una de las actividades biológicas deseadas de la isatoribina.

Se ha usado el sistema murino en una serie de experimentos que demuestran que **3**, el éster 5'-valínico de **1** (val-isatoribina) promueve una respuesta de interferón sustancialmente mejorada con respecto a la obtenida con la administración de la isatoribina por sí misma.

La tabla 1 registra los resultados de un ensayo para evaluar interferón alfa murino en el plasma de ratones a los que se dosificó dos veces isatoribina, formulada en bicarbonato, a un nivel de 50 mg/kg por vía oral. Es evidente que no se pudo medir interferón incluso cuando la dosis se repitió después de un intervalo de cuatro horas.

Tabla 1

Concentraciones en plasma de interferón alfa (Mu-IFN-α) (pg/ml) en ratones después de dos dosis orales de 50 mg/kg de isatoribina con una separación de 4 horas

Tiempo, h	Valor individual			Media	DT
Primera dosis					
0,00	ILC ⁵⁰	ILC ¹²⁵	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
0,03	ILC ²⁵	ILC ²⁵⁰	ILC ²⁵	0,00	0,00
0,08	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
0,25	ILC ⁵⁰	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
0,50	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
1,00	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
1,50	ILC ¹⁰⁰	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
2,00	ILC ²⁵	ILC ⁷⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
3,00	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,00	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
Segunda dosis					

4,03	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,08	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,25	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,50	ILC ⁵⁰	ILC ^{37,5}	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
5,00	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
5,50	ILC ^{37,5}	ILC ^{37,5}	ILC ^{37,5}	0,00	0,00
6,00	ILC ⁵⁰	ILC ^{41,3}	ILC ^{37,5}	0,00	0,00
7,00	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
8,00	ILC ⁵⁰	ILC ²⁵	ILC ⁵⁰	0,00	0,00

ILCⁿ: Inferior al límite cuantificable elevado < n pg/ml

5 La tabla 2 registra los resultados de ensayos para evaluar interferón alfa murino en el plasma de ratones a los que se dosificó en primer lugar bicarbonato y después, cuatro horas más tarde, se les dosificó por vía oral isatoribina, formulada en bicarbonato, a un nivel de 50 mg/kg. Se informó de interferón en el plasma de cuatro ratones, incluidos dos que habían recibido la dosis de vehículo de bicarbonato. Todos los valores comunicados en este experimento fueron bajos y los niveles de interferón comunicados no se comunicaron de forma consistente para los tres ratones analizados en cada punto temporal, lo que sugiere que estas señales pueden ser artefactos procedentes de mediciones cercanas a los límites inferiores del ensayo.

10 **Tabla 2**

Concentraciones en plasma de interferón alfa (Mu-IFN-α) (pg/ml) en ratones después de una dosis de vehículo y una dosis de 50 mg/kg de isatoribina 4 horas más tarde

Tiempo, h	Valor individual			Media	DT
Primera dosis					
0,00	ILC ⁵⁰	ILC ¹⁰⁰	ILC ^{62,5}	0,00	0,00
0,03	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ^{37,5}	0,00	0,00
0,08	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
0,25	ILC ⁵⁰	ILC ^{62,5}	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
0,50	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
1,00	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ¹⁰⁰	0,00	0,00
1,50	ILC ⁵⁰	ILC ¹⁰⁰	ILC ⁵⁰	0,00	0,00
2,00	34,9	ILC ⁷⁵	ILC ²⁵	11,6	20,15
3,00	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,00	ILC ²⁵	35,4	ILC ¹⁰⁰	11,8	20,44
Segunda dosis					
4,03	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,08	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,25	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
4,50	ILC ¹⁰⁰	ILC ²⁵	133,2	44,4	76,90

5,00	74,9	ILC ⁵⁰	NN	37,5	52,90
5,50	ILC ²⁵⁰	ILC ⁷⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
6,00	ILC ²⁵	ILC ⁷⁵	ILC ⁷⁵	0,00	0,00
7,00	ILC ⁵⁰	ILC ⁵⁰	ILC ²⁵	0,00	0,00
8,00	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00

ILCⁿ: Inferior al límite cuantificable elevado < n pg/ml

NN: no notificable

5 La tabla 3 registra los resultados de ensayos de evaluación de interferón alfa en el plasma de ratones a los que se dosificó por vía oral val-isatoribina, disuelta en bicarbonato, a una dosis que es equivalente a 50 mg/kg de isatoribina sobre una base molar. Es evidente que el interferón fue fácilmente medible a 1,0 hora, 1,5 horas y 2,0 horas después de la dosificación. El interferón se detectó en todos los ratones evaluados a un punto temporal dado, lo que indica la fiabilidad del efecto después de la administración de val-isatoribina. De este modo, una administración única de val-isatoribina fue superior a bien una dosis única o una dosis repetida de isatoribina.

Tabla 3

10 **Concentraciones en plasma (pg/ml) de interferón alfa (Mu-IFN-α) en ratones después de una dosis única de 73,0 mg/kg de val-isatoribina**

Tiempo, h		Valor individual		Media	DT
Primera dosis					
0,00	ILC	ILC ¹²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00
0,25	ILC	ILC	ILC	0,00	0,00
0,50	ILC ²⁵	ILC ²⁵	ILC	0,00	0,00
0,75	ILC	ILC	ILC ²⁵	0,00	0,00
1,00	173,2	125,1	89,0	129,1	42,24
1,50	202,9	145,9	294,8	214,5	75,13
2,00	49,2	137,9	138,3	108,5	51,33
3,00	ILC ²⁵	NN	NN	0,00	0,00
4,00	ILC ²⁵	27,6	ILC	9,20	15,90
5,00	ILC	ILC ²⁵	ILC ²⁵	0,00	0,00

ILC: Inferior al límite cuantificable < 12,5 pg/ml

ILCⁿ: Inferior al límite cuantificable elevado < n pg/ml

NN: no notificable

15 Los datos tabulados en las tablas 1, 2 y 3 pueden considerarse también desde el punto de vista de la incidencia de niveles de interferón medibles. Se detectó interferón en el plasma de sólo 4 de los 114 ratones usados en los estudios de isatoribina, mientras que 10 de los 30 ratones a los que se dosificó val-isatoribina tenían interferón detectable en el plasma. Por lo tanto, el profármaco aumentó la proporción de ratones que mostraban una respuesta de interferón del 4 % al 30 % y la magnitud de la respuesta tanto media como máxima se incrementó dos veces.

20 En otros experimentos, se midieron niveles en plasma de isatoribina e interferón alfa en ratones a los que se dosificó isatoribina por vía intravenosa y estos niveles se compararon con los niveles de isatoribina e interferón alfa resultantes después de la administración oral de val-isatoribina. Estos datos se resumen en la figura 1. En esta figura es evidente que los niveles de interferón alfa inducidos por val-isatoribina oral ("val-isator") (a un equivalente molar de isatoribina de 50 mg/kg) fueron similares a los de isatoribina intravenosa ("isator") a 25 mg/kg. De este modo, la val-isatoribina oral proporciona niveles de isatoribina e interferón que son aproximadamente el 50 % de los observados después de la administración intravenosa de isatoribina por sí misma.

Perro beagle

Se investigó el efecto de un profármaco (val-isatoribina, **3**) sobre la exposición sistémica a isatoribina (**1**) después de la administración oral a perros beagle. La isatoribina se preparó en solución de bicarbonato de sodio. Se prepararon val-isatoribina e isatoribina como las formulaciones siguientes, que se escogieron para garantizar la solubilidad:

Formulación 1: Isatoribina en solución de bicarbonato de sodio, 1 y 4 mg/ml.

- 5 Formulación 2: Val-isatoribina en solución salina tamponada con fosfatos, 1,62 y 6,48 mg/ml, equivalentes a 1 y 4 mg/ml de isatoribina sobre una base molar.

10 Se usaron cuatro perros beagle adultos macho y cuatro hembras que pesaban entre 15 y 27 kg y de aproximadamente 1-2 años de edad al comienzo del estudio. Los animales se dividieron en 2 grupos de 2 machos y 2 hembras cada uno. El material de prueba se administró por sonda nasogástrica los días 1 y 8, permitiendo un periodo de lavado de 7 días entre administraciones. Se tomaron muestras de sangre (2 ml) de cada animal antes de la dosis, a los 15, 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas en tubos de heparina de litio después de cada dosificación. El plasma se congeló a -70 °C hasta el análisis. El plasma se analizó para determinar la isatoribina mediante un ensayo de HPLC-EM/EM.

15 Los parámetros farmacodinámicos para isatoribina resultantes de isatoribina o val-isatoribina en cada perro se resumen en las tablas 4 y 5. Las relaciones para los parámetros farmacodinámicos clave que definen la concentración máxima (C_{máx}) y la exposición total medida mediante el área bajo la curva de tiempo-concentración (AUC) para el profármaco y la solución en bicarbonato a la dosis de 50 mg/kg se resumen en la tabla 6. Para el profármaco **3**, la relación de C_{máx} fue de $2,98 \pm 0,695$ y la relación de AUC fue de $2,38 \pm 0,485$. Estos resultados indican que a una dosis de 50 mg/kg, el profármaco val-isatoribina proporciona una C_{máx} sustancialmente más elevada y una biodisponibilidad superior que la isatoribina en solución de bicarbonato.

20 Las relaciones para la C_{máx} y el AUC para el profármaco y la solución de bicarbonato para la dosis de 10 mg/kg se resumen en la tabla 7. Para el profármaco, la relación de C_{máx} fue de $2,24 \pm 0,249$ y la relación de AUC fue de $1,82 \pm 0,529$. Estos resultados indican que a una dosis de 10 mg/kg, el profármaco val-isatoribina proporcionó una C_{máx} más elevada y una biodisponibilidad superior que la isatoribina en solución de bicarbonato.

25 De este modo, las concentraciones máximas de isatoribina alcanzadas después de la dosificación oral son al menos el doble y la exposición sistémica a isatoribina se potencia aproximadamente dos veces después de la administración oral del profármaco val-isatoribina, en comparación con isatoribina por sí misma a dosis tanto de 10 como de 50 mg/kg.

Tabla 430 **Parámetros farmacocinéticos de isatoribina en perros a los que se les dosifican 50 mg/ml**

	Periodo de dosificación	1	2
		Isatoribina	Val-isatoribina
Número del animal	Dosis, equivalente molar en mg/kg de isatoribina	50	50
Perro 3517322	C _{máx} , ng/ml	3038,7	11741,5
	T _{máx} , h	0,50	0,50
	AUC(0-inf) ng·h/ml	15227,0	33038,1
	T _{1/2} , h	6,4	2,4
Perro 3521451	C _{máx} , ng/ml	3354,0	10652,1
	T _{máx} , h	1,00	1,00
	AUC(0-inf) ng·h/ml	9422,2	26552,7
	T _{1/2} , h	1,9	1,6

Perro 3528707	C _{máx} , ng/ml	8915,3	20340,6
	T _{máx} , h	0,50	0,50
	AUC(0-inf) ng·h/ml	29701,7	53273,0
	T _{1/2} , h	2,2	2,3

Perro 3532828	C _{máx} , ng/ml	6134,7	15987,9
	T _{máx} , h	0,50	0,50
	AUC(0-inf) ng·h/ml	12069,7	32987,0
	T _{1/2} , h	1,4	1,6

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos de isatoribina en perros a los que se les dosifican 10 mg/ml

	Periodo de dosificación	1	2
	Formulación	Isatoribina	Val-isatoribina
Número del animal	Dosis, equivalente molar en mg/kg de isatoribina	10	10

Perro 3524523	C _{máx} , ng/ml	4091,5	8594,6
	T _{máx} , h	1,00	0,50
	AUC(0-inf) ng·h/ml	13305,8	17166,2
	T _{1/2} , h	2,1	1,7

Perro 3526402	C _{máx} , ng/ml	1859,5	4047,0
	T _{máx} , h	1,00	1,00
	AUC(0-inf) ng·h/ml	5774,4	10548,9
	T _{1/2} , h	1,6	2,2

Perro 357450	C _{máx} , ng/ml	1620,3	4228,7
	T _{máx} , h	0,50	1,00
	AUC(0-inf) ng·h/ml	4387,3	11158,0
	T _{1/2} , h	1,5	2,3

Perro 354708	C _{máx} , ng/ml	2781,2	5784,8
	T _{máx} , h	0,50	0,50
	AUC(0-inf) ng·h/ml	7522,1	12259,1
	T _{1/2} , h	1,6	2,0

Tabla 6

Relación de parámetros farmacocinéticos de isatoribina en perros dosificados a 50 mg/kg

Número del animal	Formulación	Isatoribina	Val-isatoribina
Perro 3517322	Relación de C _{máx}	1,00	3,86
	Relación de AUC	1,00	2,17
Perro 3521451	Relación de C _{máx}	1,00	3,18
	Relación de AUC	1,00	2,82
Perro 3528707	Relación de C _{máx}	1,00	2,28
	Relación de AUC	1,00	1,79
Perro 3532828	Relación de C _{máx}	1,00	2,61
	Relación de AUC	1,00	2,73
	Media de relación de C _{máx}	N/A	2,98
	DT de relación de AUC	N/A	0,695
	Media de relación de C _{máx}	N/A	2,38
	DT de relación de AUC	N/A	0,485

5 **Tabla 7**

Relación de parámetros farmacocinéticos de isatoribina en perros a los que se les dosifican 10 mg/kg

Número del animal	Formulación	Isatoribina	Val-isatoribina
Perro 3524523	Relación de C _{máx}	1,00	2,10
	Relación de AUC	1,00	1,29
Perro 3526402	Relación de C _{máx}	1,00	2,18
	Relación de AUC	1,00	2,20
Perro 3527450	Relación de C _{máx}	1,00	2,61
	Relación de AUC	1,00	2,54
Perro 355708	Relación de C _{máx}	1,00	2,08
	Relación de AUC	1,00	1,63
	Media de relación de C _{máx}	N/A	2,24
	DT de relación de AUC	N/A	0,249
	Media de relación de C _{máx}	N/A	1,82

DT de relación de AUC	N/A	0,529
-----------------------	-----	-------

5 El profármaco es preferente por varias razones. En primer lugar, el profármaco se formula fácilmente para proporcionar una proporción alta de agente activo. Esto da como resultado tamaños de cápsula pequeños para una dosis dada, lo que es una ventaja para un producto oral. En segundo lugar, los profármacos ofrecen la posibilidad de enmascarar la estructura activa a medida que el agente pasa a través del tejido linfático que recubre el intestino, lo que debería minimizar la activación de este tejido y, por lo tanto, mejorar la tolerancia oral. Finalmente, a las dosis probadas, la val-isatoribina proporciona niveles en plasma de isatoribina que están dentro del intervalo deseable de efecto biológico después de la administración oral, lo que no es el caso de la isatoribina por sí misma.

Reducción de la irritación gastrointestinal

10 Los compuestos inventivos de la invención también demuestran efectos toxicológicos inesperados y muy reducidos y en particular la irritación GI reducida. El tubo gastrointestinal ("GI") está recubierto con tejido inmunitario sustancial (por ejemplo, placas de Peyer, etc.). Los compuestos inventivos ofrecen la posibilidad de enmascarar la estructura activa a medida que el agente pasa a través del tejido linfático que recubre el intestino, lo que debería minimizar la activación de este tejido y, por lo tanto, reducir la irritación GI.

15 Robins y col. han mostrado que la eliminación del 5'-hidroxilo del nucleósido de isatoribina elimina la actividad. Véase Robins y col., *Adv. Enzyme Regul*, 29, 97-121 (1989). Sin quedar limitados por ninguna teoría en particular, se planteó la hipótesis de que el bloqueo de este sitio hidroxilo mediante sustitución de éster eliminaría de forma similar la actividad pero permitiría el transporte en la circulación sistémica, donde el éster de valina se escindiría y daría como resultado la exposición a isatoribina.

20 Se ha encontrado que se confirmó la hipótesis. Se realizaron estudios toxicológicos formales de isatoribina administrada por vía intravenosa e isatoribina y val-isatoribina administradas por vía oral en perros beagle. Los resultados toxicológicos para la isatoribina administrada por vía oral son de un estudio realizado por el ICN/Nucleic Acid Research Institute.

25 Se compararon en el perro la toxicología oral de **1** y **3** y la toxicología intravenosa de **1**. Se observó que la toxicología oral de **3** era mucho más similar a la intravenosa de **1** que a la oral de **1**. En particular, la toxicología limitante de dosis de **3** oral fue similar en naturaleza a la de **1** intravenosa y tuvo lugar a exposiciones en sangre que eran similares a las observadas después de **1** intravenosa. Por el contrario, **1** oral tuvo una toxicidad limitante diferente (lesiones gastrointestinales) y esta toxicidad se observó a una dosis inferior a la dosis tóxica de bien **1** intravenosa o bien **3** oral. Además, se observó emesis en perros tratados con **1** oral a dosis inferiores a la dosis de **3** oral que dio como resultado emesis. Véase la tabla 8. Se conocen otros sistemas para evaluar emesis, tales como en hurones, lo que permite la comparación de la administración oral e intravenosa de compuestos. Véase, por ejemplo, Strominger N. y col., *Brain Res. Bull*, 5, 445-451 (2001).

35 En cada caso, el compuesto se administró como una solución, mediante sonda gástrica o infusión intravenosa. Se evaluaron múltiples parámetros, como es habitual en un estudio toxicológico. En los estudios que proporcionaban una exposición potencial más alta a isatoribina, la concentración en plasma de isatoribina se evaluó usando un procedimiento de CL/EM. Los hallazgos GI notables se clasificaron y se enumeran en la tabla 8.

Tabla 8

Efecto sobre la tolerancia GI en perros después de dosificación de isatoribina o val-isatoribina clasificado por exposición sistémica (AUC) a isatoribina en estudios toxicológicos

Dosis aplicada de equivalentes de isatoribina (mg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg·h/ml)	Isatoribina oral		Isatoribina IV		Val-Isatoribina oral	
		Emesis o heces sueltas	Lesiones o irritación GI	Emesis o heces sueltas	Lesiones o irritación GI	Emesis o heces sueltas	Lesiones o irritación GI
2,5	n.d.	Neg.	Neg.				
5	n.d.	+	Neg.				
10	n.d.	++	++				
8,1	11,4					Neg.	Neg.
16	15,6					Neg.	Neg.
12,5	19,5			Neg.	Neg.		
32	31,7					Neg.	Neg.
25	42,8			Neg.	Neg.		

64	71					Neg.	Neg.
130	75,3					+	Neg.
50	87,8			+	Neg.		
260	127					++	Neg.
390	180					+++	Neg.
100	209			++	Neg.		

5 Para la isatoribina administrada por vía oral los principales hallazgos se relacionaron con tolerabilidad GI medida como irritación GI. Los signos clínicos indicados en la tabla 8 fueron emesis y/o heces sueltas. Estos signos clínicos fueron más frecuentes en el grupo de 10 mg/kg y en un animal a esta dosis se observó sangre en las heces. La evaluación histopatológica macroscópica del tubo GI indicó múltiples lesiones rojas diseminadas en la mucosa intestinal en cuatro de ocho perros a 10 mg/kg, lo que en la evaluación microscópica reveló congestión celular y hemorragia, como cabría esperar para un proceso inflamatorio localizado en curso. Los efectos GI establecieron el NOAEL como 5 mg/kg.

10 La isatoribina administrada por vía intravenosa dio como resultado emesis y/o heces sueltas como un hallazgo común en perros; este efecto tuvo lugar a dosis aplicadas sustancialmente más altas que la isatoribina administrada por vía oral. No se observaron lesiones en el tubo GI ni en la necropsia ni en la evaluación histopatológica de tejidos. La toxicidad GI no afectó al NOAEL, que se estableció como 12,5 mg/kg basándose en otros hallazgos.

15 La val-isatoribina administrada por vía oral demostró un perfil toxicológico similar a la isatoribina administrada por vía intravenosa. A dosis aplicadas más elevadas, se observaron emesis y heces sueltas. No se encontraron lesiones GI, aunque esto era un foco de evaluación de este estudio. Como para la isatoribina administrada por vía intravenosa, el NOAEL se estableció basándose en otros hallazgos. La correspondencia de toxicidad observada a exposiciones sistémicas de isatoribina es de interés en este estudio; el umbral del AUC de isatoribina para la observación de emesis y heces sueltas es similar para la isatoribina administrada por vía intravenosa y la val-isatoribina administrada por vía oral (tabla 8).

20 Los datos de la tabla 8 indican que la val-isatoribina administrada por vía oral proporciona un perfil de toxicidad mejorado con respecto a la isatoribina administrada por vía oral y es coherente con la hipótesis de que el enmascaramiento químico de la actividad de la isatoribina se consigue sustituyendo químicamente un éster por uno de los hidroxilos del nucleósido, preferentemente sustituyendo químicamente un éster en la posición 5'-hidroxilo del nucleósido. El diseño de esta sustitución para que se escinda después de su entrada en el organismo proporciona la exposición sistémica a la actividad útil del compuesto sin la toxicidad GI limitante relacionada con la estructura anatómica del tubo GI. Esto posibilita la administración de dosis que son sustancialmente superiores sobre una base molar de lo que de otro modo sería aceptable, con el resultado de una mayor eficacia y efectos secundarios reducidos en comparación con la administración del compuesto original "no enmascarado" solo.

30 Evaluación de la exposición sistémica a **1** (isatoribina) después de la dosificación oral de compuestos de fórmula I

Tabla 9

Parámetros farmacocinéticos para compuestos de fórmula I cuando R² = H

Parámetros farmacocinéticos			
Compuesto	Caco2 (nm/s)	Hepatocitos de mono (%)	FC de mono ((ng/mg)*h)/(mg/kg)
79	100	10	390
89	200	45	560
78	600	20	630

Ensayo de Caco2

35 Los ensayos de transporte de fármacos *in vitro* usando monocapas de células Caco2 diferenciadas y que expresan P-glicoproteína se usan ampliamente para predecir velocidades de absorción de compuestos farmacológicos candidatos a través de la barrera celular epitelial intestinal. Véase, por ejemplo, Hilgers, A.R. y col., Pharm Res., 20(8), 1149-55 (ago. de 2003).

Se cultivan células Caco-2 (obtenidas de la ATCC) hasta confluencia en membranas permeables en cámaras que permiten el acceso a los lados tanto apical como basolateral de las membrana. La naturaleza intacta de la

membrana celular resultante se evalúa usando resistencia eléctrica transepitelial. El compuesto de prueba se añade a una concentración conocida al lado apical de la membrana y la velocidad de aparición del compuesto en el lado basolateral de la membrana se evalúa mediante análisis usando bien HPLC o bien CL-EM/EM. Las velocidades más altas de transporte en células Caco-2 se asocian con absorción gastrointestinal mejorada.

- 5 El propósito de la evaluación de los compuestos **79**, **89** y **78** en este sistema era determinar si **89** y **78** se transportaban en mayor medida que **79**. Los hallazgos confirman que **89** y **78** muestran un transporte significativamente mejorado con respecto a **79**.

Hepatocitos primarios

- 10 Los compuestos de la presente invención deben convertirse en **1** en el organismo si han de servir como profármacos eficaces. Se usan a menudo hepatocitos para evaluar el grado en que un compuesto puede transformarse en el organismo de un animal y se sabe que dichas transformaciones pueden variar con hepatocitos de distintas especies de un modo que refleja metabolismo en todo el animal. Véase Seddon T. y col., *Biochem Pharmacol.*, 38(10), 1657-65 (mayo de 1989).

- 15 Se adquirieron hepatocitos de macaco de Java de un proveedor comercial y se usaron en un periodo de 48 horas después de la preparación. Los compuestos se prepararon en medios de cultivo a una concentración de 10 µM/ml y se incubaron en un sistema estándar con 1.000.000 de hepatocitos viables por ml durante 2 horas a 37 grados. La medida de la conversión al final del periodo de incubación se evaluó midiendo **1** por CL-EM/EM.

El propósito de la evaluación de los compuestos **79**, **89** y **78** en este sistema era determinar la medida de su conversión a **1**. Los hallazgos confirman que **89** y **78** se convierten en **1** mayor medida que **79**.

- 20 Experimentos FC en animales

- La evaluación de la capacidad de compuestos de la presente invención para administrar **1** a la circulación sistémica después de la dosificación oral se evaluó mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Para las tablas 9 y 10, cada compuesto de prueba se formuló en una solución para dosificación oral disolviendo el compuesto bien en tampón acuoso tal como PBS a pH 3 o bien en una solución que contenía un solubilizador tal como Cremaphor, Tween80, o PEG400. La solución del compuesto se dosificó mediante sonda oral a ratas Sprague-Dawley o a macacos de Java, usando generalmente un grupo de tres animales para cada experimento. Se recogieron muestras de plasma de los animales en varios puntos temporales (se usaron habitualmente de 6 a 12 puntos temporales) en un periodo de 6 a 24 horas. Las muestras de plasma se congelaron rápidamente después de la recogida y se descongelaron inmediatamente antes de la preparación de la muestra para el bioanálisis.

- 30 Los valores de referencia del compuesto **1** se obtuvieron mediante procedimientos similares después de la dosificación, bien oral o bien intravenosa. La administración intravenosa de **1** dio como resultado la recuperación de la mayor parte (> 75 %) de la dosis administrada en la orina como **1** intacto; por lo tanto, la medición de **1** en la orina proporcionó una medida conveniente de exposición sistémica a **1**. Por esta razón, en algunos experimentos, la cantidad de **1** en orina recogida durante un periodo de 24 horas después de la dosificación se usó para evaluar compuestos.

Bioanálisis

- Una parte alícuota (habitualmente, 50 µl) de cada muestra recogida en estudios farmacocinéticos (FC) en animales o en estudios *in vitro* se inactivó con acetonitrilo (relación acetonitrilo:plasma 3:1) que contenía un patrón interno (generalmente, nebularina). La suspensión se centrifugó a 14.000 rpm durante 5-10 min. Una parte alícuota del sobrenadante resultante se transfirió a un vial limpio y se secó en nitrógeno. La muestra seca se reconstituyó y se sometió a análisis CL-EM/EM usando el procedimiento MRM (seguimiento de reacciones múltiples). Los patrones de calibración se prepararon mediante dilución seriada de un patrón concentrado inicial del analito con bien plasma animal o bien medio de cultivo celular. Los patrones de calibración se prepararon para el análisis CL-EM/EM tal como se ha descrito anteriormente para muestras de FC de animales. Los análisis CL-EM/EM se realizaron en lotes con al menos dos conjuntos de patrones de calibración, anteriores y posteriores a las muestras de estudio. Se integró un rastreo de CL-EM/EM tanto para el analito como para el patrón interno y la relación de sus áreas de picos se usó para calcular una respuesta relativa al analito tanto en las muestras del estudio como en los patrones de calibración. Se desarrolló una curva de calibración combinada aplicando procedimientos de ajuste de curva a respuestas de los patrones de calibración. Se usó la curva de calibración ajustada para calcular la cantidad de analito en las muestras. El intervalo dinámico útil de la curva de calibración fue de 1-5 ng/ml a 2.000-10.000 ng/ml.

Cálculos FC

- 55 El perfil de concentración en plasma-tiempo de **1** después de la administración oral de una dosis conocida del compuesto se usó para calcular un AUC (área bajo la curva) de **1** en circulación sistémica. El AUC se normalizó según el contenido teórico total de **1** en el compuesto, basado en el peso molecular. Para la tabla 9, el AUC se normalizó adicionalmente a una dosis de 1 mg/kg.

A partir de la tabla 8 los datos del AUC ilustran que los compuestos **89** y **78** administran más de **1** (aumento del 44 %-69 %) a la circulación sistémica después de la dosificación oral que **79**.

Tabla 10

Parámetros farmacocinéticas para compuestos de fórmula I cuando $R^2 = OR^5$

Compuesto N°		Rata SD, oral ANA245 AUC(0-24 h)	Rata SD, oral ANA245 AUC(0-1 h)	Macaco de Java ANA245 AUC(0-24 h)
1	Dosis IV	341	256	740
	Dosis oral	23		15
14		16		
30		169; 136	73	205
28		156		153
62			34	
63			46	
32		157		
66			9	
38			6	
40			14	
36			16	
34			6	
66		130	81; 60	127
68				27
51			0	
72				0
70				0
61				104

5

Actividad antivírica de compuestos

Se pueden emplear una serie de ensayos según la presente invención para determinar el grado de actividad antivírica de un compuesto de la invención tal como cultivo celular, modelos animales y administración a sujetos humanos. Los ensayos descritos en el presente documento pueden usarse para analizar la proliferación vírica con respecto al tiempo para determinar las características de proliferación de un virus en presencia de un compuesto de la invención.

10

En otra realización, un virus y un compuesto de la invención se administran a sujetos animales susceptibles de ser infectados con el virus. La incidencia, gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc., pueden compararse con la incidencia, gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc. observadas cuando se administra a los sujetos el virus solo (en ausencia de un compuesto de la invención). La actividad antivírica del compuesto de la invención se demuestra mediante una disminución de la incidencia,

15

gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc. en presencia del compuesto de la invención. En una realización específica, el virus y el compuesto de la invención se administran al sujeto animal al mismo tiempo. En otra realización específica, el virus se administra al sujeto animal antes del compuesto de la invención. En otra realización específica, el compuesto de la invención se administra al sujeto animal antes del virus.

5 En otra realización, la velocidad de proliferación del virus puede someterse a prueba recogiendo muestras de fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, exudado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronco-alveolar, orina, saliva, sangre y suero) de sujetos humanos o animales en múltiples puntos temporales después de la infección bien en presencia o bien en ausencia de un compuesto de la invención y midiendo niveles del virus. En realizaciones específicas, la tasa de proliferación de un virus se ensaya evaluando la presencia de virus en una muestra después
10 de proliferación en cultivo celular, proliferación en un medio de cultivo permisible o proliferación en un sujeto usando cualquier procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, pero sin limitación, inmunoensayo (por ejemplo, ELISA; para más información con respecto a ELISA véase, por ejemplo, Ausubel y col., ed, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York en 11.2.1), tinción inmunofluorescente o análisis de inmunotransferencia de bandas usando un anticuerpo que reconoce inmunoespecíficamente el virus que se va a
15 ensayar o detección de un ácido nucleico específico del virus (por ejemplo mediante transferencia de bandas de Southern o análisis por PCR-FI, etc.).

En una realización específica, pueden determinarse valoraciones víricas obteniendo fluidos biológicos/muestras clínicas de células infectadas o un sujeto infectado, preparando una dilución seriada de la muestra e infectando una
20 monocapa de células que son susceptibles a la infección con el virus (por ejemplo, células primarias, líneas celulares transformadas, muestras de tejidos de pacientes, etc.) a una dilución del virus que permita la emergencia de placas únicas. Después se pueden contar las placas y expresar la valoración vírica como unidades formadoras de placas por mililitro de muestra.

En una realización específica, la velocidad de proliferación de un virus en un sujeto puede estimarse mediante la valoración de anticuerpos contra el virus en el sujeto. La valoración en suero de anticuerpo puede determinarse
25 mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, pero sin limitación, puede cuantificarse la cantidad de anticuerpo o fragmento de anticuerpo en muestras de suero mediante, por ejemplo, ELISA. Adicionalmente, la actividad *in vivo* de un compuesto de fórmula I puede determinarse administrando directamente el compuesto a un animal de prueba, recogiendo fluidos biológicos (por ejemplo, exudado nasal, exudado faríngeo,
30 esputo, lavado bronco-alveolar, orina, saliva, sangre o suero) y analizando el fluido para determinar la actividad antivírica.

En realizaciones donde las muestras que se van a analizar para determinar niveles de virus son fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, exudado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronco-alveolar, orina, saliva, sangre o suero), las muestras pueden o no contener células intactas. Las muestras de sujetos que contienen
35 células intactas pueden procesarse directamente, mientras que los aislados sin células intactas pueden o no cultivarse en primer lugar en una línea celular permisiva (por ejemplo células primarias, líneas celulares transformadas, muestras de tejido del paciente, etc.) o medio de cultivo (por ejemplo caldo LB./agar, caldo YT/agar, agar sangre, etc.). Las suspensiones pueden aclararse por centrifugación a, por ejemplo, 300 x g durante 5 minutos a temperatura ambiente seguido de un lavado con PBS, pH 7,4 (exento de Ca^{++} y Mg^{++}) en las mismas condiciones. Los precipitados celulares pueden resuspenderse en un volumen pequeño de PBS para el análisis. Los aislados
40 clínicos primarios que contienen células intactas pueden mezclarse con PBS y centrifugarse a 300 x g durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el moco de la interfaz con una punta de pipeta estéril y los precipitados celulares pueden lavarse una vez con PBS en las mismas condiciones. Los precipitados pueden resuspenderse después en un volumen pequeño de PBS para el análisis.

En otra realización, un compuesto de la invención se administra a un sujeto humano infectado con un virus. La incidencia, gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc., pueden compararse con la
45 incidencia, gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc. observadas en sujetos humanos infectados con un virus en ausencia de un compuesto de la invención o en presencia de un placebo. La actividad antivírica del compuesto de la invención se demuestra mediante una disminución de la incidencia, gravedad, extensión, carga vírica, tasa de mortalidad de la infección, etc. en presencia del compuesto de la
50 invención. Puede usarse cualquier procedimiento conocido en la técnica para determinar la actividad antivírica en un sujeto tal como los descritos previamente.

Adicionalmente, la actividad *in vivo* de un compuesto inventivo puede determinarse administrando directamente el compuesto a un animal o sujeto humano recogiendo fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, exudado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronco-alveolar, orina, saliva, sangre o suero) y sometiendo a prueba los
55 fluidos biológicos/muestras clínicas para determinar la actividad antivírica (por ejemplo, mediante la adición a células en cultivo en presencia del virus).

Figura 2: Cambios en la carga vírica para la administración IV de isatoribina una vez al día

El producto farmacológico de investigación isatoribina se administró como una solución de 1 mg/ml en solución salina normal estéril contenida en un vial de 50 ml. Se administró isatoribina mediante infusión intravenosa una vez

al día durante 7 días, a 200, 400, 600 u 800 mg por dosis. Todas las dosis se administraron mediante infusión a velocidad constante durante un periodo de 60 minutos excepto la dosis de 800 mg que se administró durante un periodo de 80 minutos. El caudal para cada dosis fue el siguiente: 3,33 ml/min para la dosis de 200 mg; 6,67 ml/min para la dosis de 400 mg; 8,33 ml/min para la dosis de 500 mg; o 10,0 ml/min para las dosis de 600 mg y 800 mg.

- 5 Se asignaron a cada uno de los grupos de dosis de cuatro a seis pacientes (200 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg por dosis) y recibieron infusión intravenosa durante 7 días. Antes de la dosificación, se extrajo una muestra de sangre de cada paciente para la evaluación del genotipo del virus VHC.

- 10 Se determinó el ARN del VHC en plasma en el nivel de referencia (un promedio de 2 mediciones antes del tratamiento tomadas el día -1 o antes del tratamiento y el día 1) y una vez diariamente al comienzo de la primera infusión intravenosa diaria de isatoribina en los días del 2 al 7 para estos grupos de dosificación diaria (x 7 días). Se midió la carga vírica mediante el procedimiento de ADN ramificado (Versant™ v3.0, ensayo ADNb, Bayer Diagnostics). Para el ARN de VHC en plasma, el cambio máximo del valor de referencia antes del tratamiento se estimó usando valores transformados logarítmicamente.

Ejemplo: Composición oral

- 15 La tabla 11 ilustra una formulación en lotes y una formulación unitaria monodosis que contiene 100 mg de val-isatoribina.

Tabla 11: Formulación para comprimido de 100 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/lote)
Val-isatoribina	40 %	100,00	20,00
Celulosa microcristalina, NF	53,5 %	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0 %	10,00	2,00
Croscarmelosa sodio tipo A, NF	2,0 %	5,00	1,00
Estearato de magnesio, NF	0,5 %	1,25	0,25
Total	100,0 %	250,00 mg	50,00 kg

- 20 Los componentes celulosa microcristalina, croscarmelosa sodio y val-isatoribina se pasan a través de un tamiz de malla 30 (de aproximadamente 430 µ a aproximadamente 655 µ). El tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) se pasa a través de un tamiz de malla 20 (de aproximadamente 457 µ a aproximadamente 1041 µ). El tensioactivo Pluronic F68® y 0,5 kg de croscarmelosa sodio se cargaron en un mezclador de tambor de carcasas gemelas de 16 qt. (15,14 litros) y se mezclaron durante 5 minutos. La mezcla se transfirió después a un mezclador de tambor de carcasas gemelas de 3 pies cúbicos (85 litros) al que se añadió la
- 25 celulosa microcristalina y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añade el compuesto y se mezcla durante 25 minutos adicionales. Esta premezcla se pasa a través de un compactador de rodillos con un molino de martillos unido a la descarga del compactador de rodillos y se llevó de nuevo al mezclador de tambor. Se añadió la croscarmelosa sodio restante y el estearato de magnesio al mezclador de tambor y se mezcló durante
- 30 aproximadamente 3 minutos. La mezcla final se comprimió en un prensa de comprimidos giratoria con 250 mg por comprimido (tamaño del lote: 200.000 comprimidos).

Ejemplo: Composición para mucosas

- 35 Se prepara un concentrado combinando isatoribina y una porción de 12,6 kg de tricloromonofluorometano en un recipiente de acero inoxidable sellado equipado con un mezclador de alto cizallamiento. El mezclado se lleva a cabo durante aproximadamente 20 minutos. La suspensión a granel se preparó después en el recipiente sellado combinando el concentrado con la compensación de los propulsores en un depósito de producto a granel que tiene la temperatura controlada a de 21 ° a 27 °C y la presión controlada a de 2,8 a 4,0 bar (280 a 400 kPa). Recipientes de aerosol de 17 ml que tienen una válvula medida que está diseñada para proporcionar 100 inhalaciones de la composición de la invención. Cada recipiente se proporciona con lo siguiente:

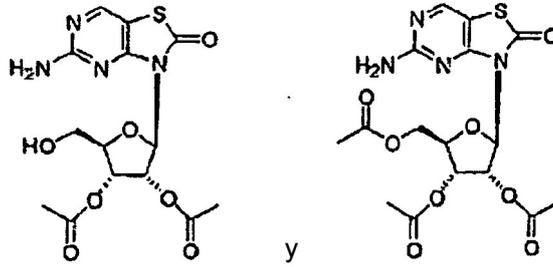
	val-isatoribina	0,0120 g
40	tricloromonofluorometano	1,6960 g
	diclorodifluorometano	3,7028 g
	diclorotetrafluoroetano	1,5766 g
	<hr/>	
	Total	7,0000 g

Ejemplo: Composición intravenosa

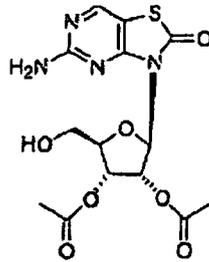
La formulación intravenosa se prepara reconstituyendo un compuesto de la invención con un medio líquido apropiado, tal como agua para inyección (WFI) o una solución de dextrosa al 5 %. Una concentración deseada de la formulación intravenosa puede obtenerse reconstituyendo una cantidad apropiada de un compuesto de la invención con un volumen apropiado de medio líquido. Una concentración deseada de la formulación intravenosa proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al paciente, preferentemente un mamífero, más preferente un ser humano, con necesidad de la formulación farmacéutica intravenosa y mantiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el paciente. La dosis que es terapéuticamente eficaz dependerá de la velocidad a la que la formulación intravenosa se administra al paciente y la concentración de la formulación intravenosa. Por ejemplo, un vial que contiene una composición (por ejemplo, 50 mg de un compuesto de la invención por vial) se reconstituye con una solución de dextrosa al 5 % (14 ml de solución de dextrosa al 5 % por vial), proporcionando un total de 25 ml de solución. La solución reconstituida se incorpora a una solución de dextrosa en una bolsa de infusión y en cantidad suficiente para 50 ml, dando como resultado una solución que contiene 1 mg/ml de un compuesto de la invención adecuado para la administración por infusión intravenosa. La concentración preferente de un compuesto de la invención en el medio líquido, en la bolsa de infusión, es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; seleccionado de entre:



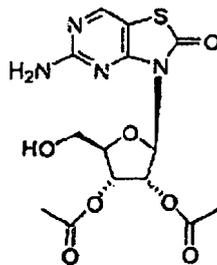
2. Un compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 que es:



5

3. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

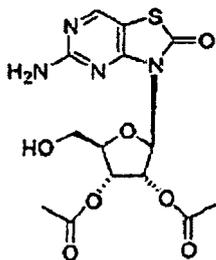
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el compuesto es:



10 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación de actividades de citocinas inmunitarias en un paciente con necesidad de ello.

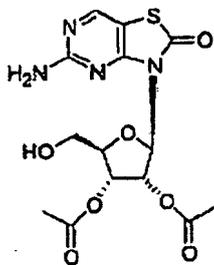
6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que el compuesto es:



una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C.

- 5 8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto es:



una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto que tiene la fórmula siguiente:

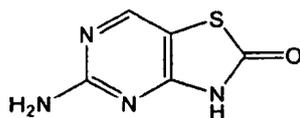
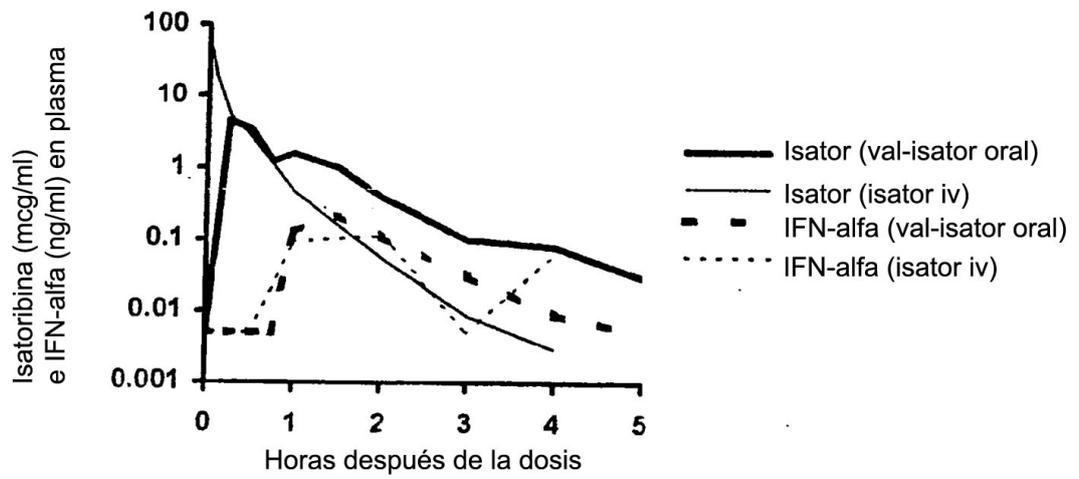


FIGURA 1

Respuesta de interferón-alfa murino

Isatoribina 25 mg/kg frente a val-isatoribina 50 mg/kg por vía oral



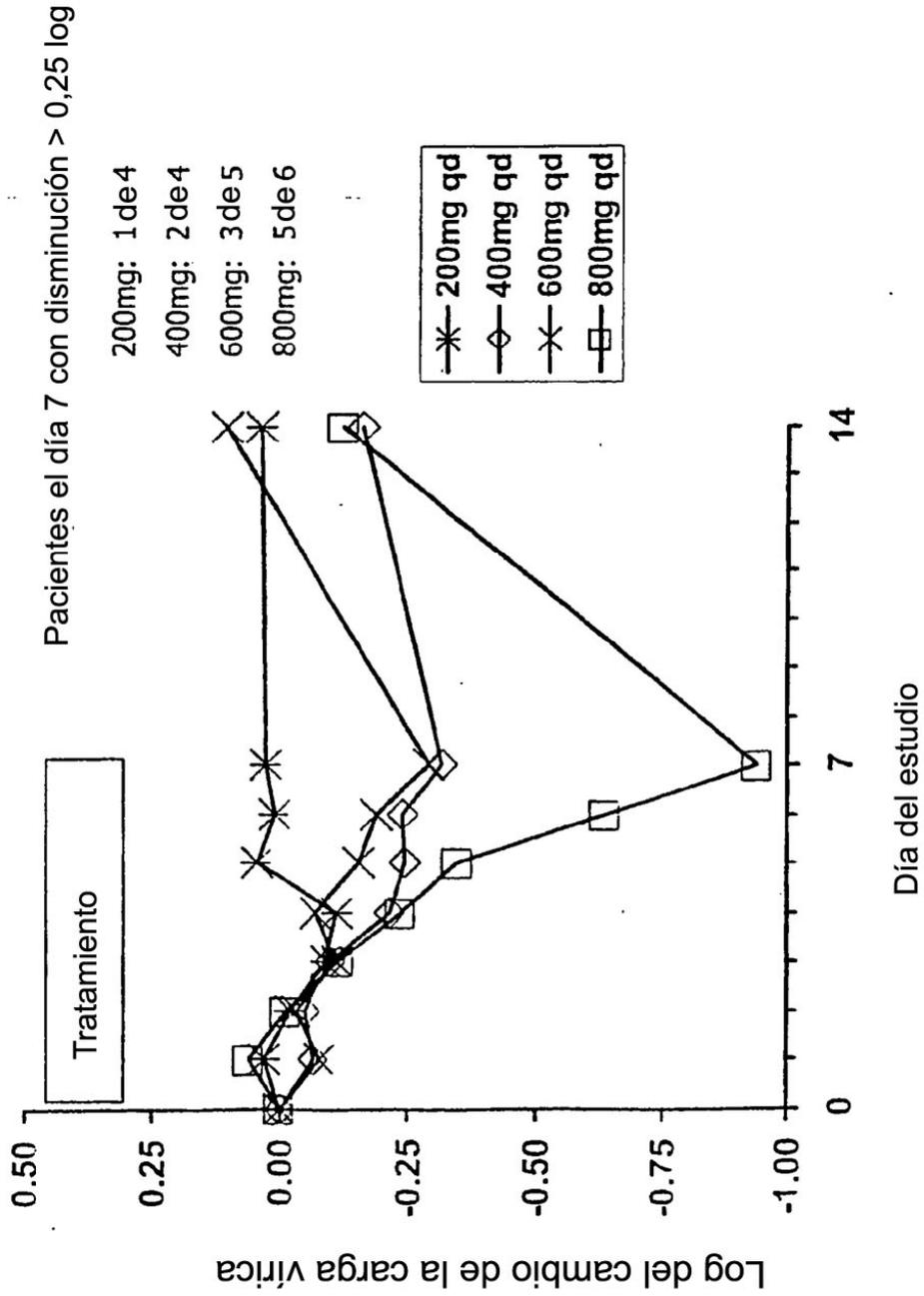


Figura 2