

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 070**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/207** (2006.01)

**C07H 19/20** (2006.01)

**C07F 9/6571** (2006.01)

**C07F 9/6574** (2006.01)

**C07H 19/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.1999 E 99912300 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1060182**

54 Título: **Nuevos profármacos para compuestos que contienen fósforo**

30 Prioridad:

**06.03.1998 US 77164 P**

**06.03.1998 US 77165 P**

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

**16.04.2013**

73 Titular/es:

**METABASIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
11085 NORTH TORREY PINES ROAD SUITE 300  
LA JOLLA, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**ERION, MARK, D.;  
REDDY, K., RAJA y  
ROBINSON, EDWARD, D.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 401 070 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

Nuevos profármacos para compuestos que contienen fósforo.

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud, es una continuación, en parte, de las series de solicitud provisional de patente, n<sup>os</sup>. 60/077.164 y 60/077.165, registradas, ambas, en fecha 6 de marzo de 1998

10 Sector de la invención

La presente invención, está dirigida a nuevos profármacos de compuestos de fosfato, fosfonato y fosforamidato, los cuales, en su forma activa, tienen un grupo fosfato, fosfonato ó fosforamidato, y a sus usos. De una forma más específica, la invención, se refiere al área de los ésteres de fosfatos, fosfonatos y fosforamidados, cíclicos, de 1,3-propanilo.

Antecedentes y trasfondo de la invención.

20 Las descripción que se facilita a continuación, de los antecedentes y trasfondo de la invención, se proporcionan para ayudar en la comprensión de la invención, pero ésta no pretende ser, o describir, el arte de la técnica anterior de la invención.

25 Los ácidos fosfóricos y fosfónicos libres, y sus sales, se encuentran altamente cargados en un valor pH fisiológico y, así, por lo tanto, frecuentemente, éstos exhiben una escasa biodisponibilidad oral, una escasa penetración celular, y una limitada distribución en los tejidos (como por ejemplo, en el CNS). Adicionalmente, además, éstos ácidos, se encuentran también comúnmente asociados con algunas otras propiedades, las cuales impiden su uso como fármacos, incluyendo una corta vida media en el plasma, debido al rápido aclaramiento renal, así como a las toxicidades (como por ejemplo, renal, gastrointestinal, etc.)(véase, por ejemplo, Antimicrob Agents Chemother, Mayo de 1998; 42(5): 1146-50). Los fosfatos, tienen una limitación adicional, debido al hecho de que, éstos, no son estables en el plasma, así como tampoco en la mayoría de los tejidos, puesto que, éstos, experimentan una rápida hidrólisis, vía la acción de las fosfatasas (como, por ejemplo, la fosfatasa alcalina, las nucleotidasas). Correspondientemente en concordancia, los ésteres de fosfatos, se utilizan frecuentemente como una estrategia de profármaco, especialmente, para la compuestos insolubles en agua, puesto que, el grupo fosfato, posibilita una alta solubilidad en agua y, así, por lo tanto, facilita el suministro del fármaco, parenteralmente, y se descompone rápidamente, en el fármaco de origen.

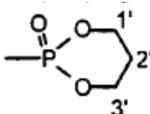
40 Los profármacos de compuestos que contienen fósforo, pretenden, principalmente, mejorar la limitada absorción oral y la escasa penetración oral. Como contraste a los proésteres de ácidos carboxílicos, muchos ésteres de fosfonatos y de fosfatos, fallan en la hidrolización in vivo, incluyendo los ésteres de alquilo simples. La clase de profármacos más comúnmente utilizados, es el éster de aciloxialquilo, el cual se aplicó, en primer lugar, a los compuestos de fosfatos y fosfonatos, en 1983, por parte de Farquhar et al. J. Pharm. Sci. 72(3): 324 (1983). La estrategia, supone la división de un éter carboxílico, mediante esterases, para generar un intermediario de hidroxialquilo, inestable, el cual, subsiguientemente, se descompone, para generar el fármaco y un aldehído. En algunos casos, estos biproductos (como, por ejemplo, el formaldehído), pueden ser tóxicos. La estrategia, se utiliza para mejorar su biodisponibilidad de varios fármacos. Así, por ejemplo, el pro-fármaco bis(pivoiloximetilo), de la fosfonato-9-(2-fosfonilmtoxietil)adenina (PMEA) antivírica, se ha estudiado clínicamente, para el tratamiento de infección por CMV y, el profármaco bis(pivaloiloiximetilo) del inhibidor de la escualeno sintetasa BMS187745, está experimentando una evaluación clínica, para el tratamiento de la hipercolesterolemia, asociada con las enfermedades cardiovasculares. El antihipertensivo comercializado en el mercado con el nombre de fisinopril, es un inhibidor enzimático de conversión de la angiotensina que contiene ácido fosfínico, el cual requiere el uso de un grupo isobutiriloxietilo, para la absorción oral.

55 Se han utilizado algunos otros ésteres, como profármacos de compuestos que contienen fósforo. Así, por ejemplo, los ésteres de arilo, especialmente, los ésteres de fenilo, representan otra clase de profármacos, los cuales, según se reporta, son de utilidad para suministrar compuestos que contienen fósforo. DeLambert et al., J. Med. Chem. 37: 498 (1994). Se han descrito, también, ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico orto, en el fosfato. Khamnei y Torrence, J. Med. Chem.; 39:4109-4115 (1996).

60 Se informa sobre ésteres bencílicos, los cuales generan el ácido fosfórico original. En algunos casos, utilizando sustituyentes en las posición orto ó para, se puede acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo, con un fenol acilado o un fenol alquilado, pueden generar el compuesto fenólico, mediante la acción de enzimas, tales como, por ejemplo, estearasas, oxidadas, etc., las cuales, a su vez, experimentan una segmentación del enlace C-O bencílico, para generar el ácido fosfórico y el intermediario metida quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos, se describen por parte de Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook, et al. WO 91/19721. Se han descrito también, todavía, otros profármacos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico, unido al

metileno bencílico Glazier et al. WO 91/19721.

Se han descrito también ésteres de fosfonatos, cíclicos, para compuestos que contienen fósforo. En algunos casos, estos compuestos, se han investigado como potenciales profármacos de fosfatos o fosfonatos. Hunston et al., J. Med. Chem. 27: 440-444 (1984). La numeración de estos ésteres cíclicos, se muestra abajo, a continuación.



El éster cíclico de 2',2'-difluoro-1',3'-propano, se reporta como siendo hidrolíticamente inestable, con una rápida generación del monoéster de anillo abierto. Starrett et al. J. Med. Chem. 37: 1857-1864 (1994).

Se han sintetizado ésteres de 3',5'-fosfatos, cíclicos, de araA, araC y tiosinosa. Meier et al. J. Med. Chem. 22: 811-815 (1979). Estos anillos, se abren, en el anillo, mediante la acción de fosfodiesterasas, las cuales, usualmente, requieren una carga negativa.

Se reporta sobre ésteres de fosfonatos y fosfatos, cíclicos, de 1',3'-propanilo, que contienen un anillo arilo fusionado, a saber, el éster de ciclosaligenilo, Meier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7: 99-104 (1997). Estos pro-fármacos, se reportan como siendo generadores de un fosfato, mediante "un mecanismo o mecanismos enzimático(s), controlado(s) a un valor pH en concordancia con el tándem de reacción designado, en dos etapas apropiadas". La estrategia, se utilizó, supuestamente, para suministrar monofosfato d4-T, a las células CEM, y a las células CEM deficientes en timidina quinasa, infectadas con HIV y HIV-2.

Se prepararon ésteres de 1',3'-propanilo, cíclicos, insustituídos, de monofosfatos de 5'-fluorouridina (Farquhar et al., J. Med. Chem. 26: 1153 (1983)) y ara-A (Farquhar et al., J. Med. Chem. 28: 1358 (1985)), pero éstos, no mostraban actividad in vivo. Adicionalmente, además, se prepararon ésteres de 1',3'-propanilo, cíclicos, sustituidos con un grupo pivailoxi metiloxi, en C-1', para el monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (5-dUMP; (Freed et al., Biochem. Pharmac. 38: 3193 (1989)); y éstos se postularon como profármacos potencialmente útiles, por parte de otros (Biller et al., US 5.157.027). En las células, el grupo acilo de estos pro-fármacos, experimentaba una segmentación, mediante esterazas, para generar un intermediario hidroxilo, el cual se descomponen al fosfato libre y acroleína, siguiendo una reacción de  $\beta$ -eliminación, así como formaldehído y ácido piválico.

Se conoce que, los fosforamidatos cíclicos, son dividen, in vivo, mediante un mecanismo oxidante. Así, por ejemplo, se conoce el hecho de que, la ciclofosforamida, experimenta oxidación, en C-1', para formar el intermediario hidroxilado, el cual, tal y como los ésteres de 1',3'-propano, cíclicos, 1'-sustituídos, descritos anteriormente, arriba, se descomponen a la acroleína y al correspondiente fosforamidato. Se prepararon, también, ciclofosforamidatos, como pro-fármacos potenciales, de ambos, 5-FeUMP y araAMP, y mostraron tener una modesta actividad in vivo.

Se preparó una gran variedad de fosforamidatos de 1',3'-propanilo, cíclicos, en donde, 1', representa desde el carbono alfa hasta el nitrógeno, como análogos de ciclofosfamida (Zon, Progress en Med. Chem. 19, 1205 (1982)). Así, por ejemplo, se preparó un gran número de pro-ésteres 2'- y 3'-sustituídos, con objeto de reducir la propensión del bi-producto carbonilo  $\alpha,\beta$ -insustituído, a experimentar una reacción de Michael. Los sustituyentes 2' (sustituyentes en la posición 2'), incluían a los metilo, dimetilo, bromo, trifluorometilo, cloro, hidroxilo, y metoxi, mientras que, se utilizó una gran variedad de grupos, en la posición 3', incluyendo a fenilo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, i-propilo, y ciclohexilo. Los análogos con un grupo 3'-arilo, experimentaron oxidación alfa ata el nitrógeno y, correspondientemente en concordancia, éstos exhibían actividad anticancerígeno en el ensayo del ratón L1210. Se preparó, también, una gran variedad de análogos 1-sustituídos. De una forma general, estos compuestos, se designaron como siendo análogos de ciclofosfamida "pre-activados", que se saltaban la etapa de oxidación, puenteándola, mediante su ya existencia, como análogo 1'-sustituído (sustituído en la posición 1'), capaz de producir el compuesto final, como por ejemplo, hidroperóxido y tioéter. Se preparó, también, una serie de análogos de 1-arilo, con objeto de mejorar el potencial de oxidación. Como contraste a los análogos de hidroperoxi, los compuestos de 1'-arilo, o bien no exhibían actividad, o bien exhibían una escasa actividad, en el ensayo estándar de rastreo anticancerígeno in vivo, es decir, el ensayo del ratón L1210. La falta de actividad, se postuló que se orinaba a partir del impedimento estérico del fenilo y, así, por lo tanto, la limitada oxidación del pro-fármaco. El soporte para este postulado, era la potente actividad del análogo ceto fenílico, acíclico, el cual exhibía una actividad similar a la de la ciclofosfamida.

Los ésteres cíclicos de compuestos que contienen fósforo, se reportan en la literatura química, si bien, no obstante, éstos no se sometieron a tests de ensayo, como profármacos, en sistemas biológicos. Estos ésteres cíclicos, incluyen.

[1] di- y tri-ésteres de ácidos fosfóricos, tal y como se reporta por parte de Nifantsev et al., Phosphorus. Sulfur

Silicon and Related Elements, - Fósforo, azufre y elementos relacionados-, 113: 1 (1996); Wijnberg et al., EP-180276 A1;

[2] ésteres de ácidos del fósforo (III). Kryuchkov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 6: 1244 (1987). Algunos de los compuestos, se reivindicaron como siendo de utilidad para la síntesis asimétrica de los precursores de L-Dopa. Silvain et al., DE3512781 A1;

[3] fosforamidatos. Shih et al., Bull. Inst. Chem. Acad. Sin, 41: 9 (1994); Edmundson et al., J. Chem. Res. Synop. 5: 122 (1989); y

[4] fosfonatos. Neidlein et al., Heterocycles 35: 1185 (1993).

Se conoce el hecho de que, numerosos compuestos que contienen fósforo, exhiben actividad farmacológica, pero permanecen muy lejos de ser óptimos, debido a una o más de las limitaciones descritas anteriormente, arriba. Algunas de las actividades descritas, incluyen a los ácidos fosfóricos que son de utilidad como antihipertensivos y terapia para el fallo cardíaco, vía la inhibición de NEP 24.11, ácidos fosfónicos que son de utilidad para tratar un gran variedad de condiciones del CNS (apoplejía, epilepsia, trauma cerebral y del cordón (médula) espinal, etc.), vía unión a los receptores de aminoácidos excitatorios (como por ejemplo, el receptor MMDA), los ácidos bisfosfónicos que son de utilidad para tratar la osteoporosis, los ácidos fosfóricos que son de utilidad como agentes reductores de lípidos, (como por ejemplo, los inhibidores de escualeno sintasa), los fosfonatos que son de utilidad en el tratamiento de la inflamación (como por ejemplo, inhibidores de colagenasa), los fosfonatos y fosfatos que son de utilidad en el tratamiento de la diabetes, el cáncer y las funciones parasíticas e infecciones víricas.

Los fosfatos y fosfonatos que, según se conoce, son particularmente útiles de la actividad reductora de la glucosa, y que, por lo tanto, se anticipan como siendo de utilidad en el tratamiento de la diabetes, son compuestos que se unen al sitio AMP de la fructosa 1,6-fosfatasa (FBasa), según se describe por parte de Gruber en el documento de patente estadounidense US 5.658.889. Otros ejemplos de fármacos que contienen fósforo, son los inhibidores de escualeno sintetasa (como por ejemplo, BMS 188494).

Una amplia clase de fármacos que se conoce que es activa contra la hepatitis es la consistente en los análogos de nucleósidos o nucleótidos que se encuentran fosforilizados en el interior de las células, para producir el trifosfato biológicamente activo. Los ejemplos, incluyen a la Lamivudina (3TC) y Vidrabida (araA). En cada caso, el fármaco, interfiere con la replicación vírica, vía la forma de trifosfato, mediante bien ya sea la inhibición de DNA polimerasas, o bien ya sea de terminación de cadenas de DNA. Se gana alguna especificidad para células infectadas por virus, tanto mediante fosforilación preferencial del fármaco, mediante quinasas víricamente codificadas, como mediante inhibición específica de DNA polimerasas víricas. No obstante, todos los fármacos a base de nucleósidos, se concentran asociados con una toxicidad no hepática significativa. Así, por ejemplo, araA, produce frecuentemente toxicidad neurológica (40%), mostrando, muchos pacientes, mialgia o neuropatía sensorial, con dolor angustiante y anomalías en la conducción nerviosa, y mostrando, algunos de ellos, temblores, disartria, confusión o incluso coma. Lok et al., J. Antimicrob. Chemotherap. 14: 93-99 (1984).

Los ácidos fosfónicos, muestran, también, actividad antivírica. En algunos casos, los compuestos, son en sí mismos antivíricos (como por ejemplo, el ácido fosfonofórmico), si bien, en otros casos, éstos requieren fosforilización al difosfato, como por ejemplo, la 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA, Adefovir). Frecuentemente, según se reporta, estos compuestos exhiben una actividad mejorada, debido a bien ya sea una escasa actividad del sustrato, del correspondiente nucleósido, con quinasas virales, o bien ya sea debido al hecho de que, el nucleósido quinasa vírico que se requiere para convertir el nucleósido en el monofosfato, se encuentra infra-regulado, en cuanto a lo referente a la resistencia vírica. Los monofosfatos y ácidos fosfónicos, no obstante, son difíciles de suministrar a las células víricamente infectadas, después de la administración oral, debido a su alta carga y, en el caso de la inestabilidad del monofosfato en el plasma. Adicionalmente, además, estos compuestos, tienen, a menudo, cortas vidas medias (como por ejemplo PMEa, Adefovir), debido, en la mayoría de los casos, a un alto aclaramiento renal. En algunos casos, el alto aclaramiento renal, puede conducir a nefrotoxicidades o ser una limitación mayor, en la enfermedades tales como la diabetes, en donde, la función renal, se encuentra a menudo comprometida.

El cáncer de hígado, se trata escasamente mediante terapias corrientes. De una forma general, los tumores del hígado, son resistentes a la radioterapia, respondiendo éstos, escasamente, a la quimioterapia, y se caracterizan por un alto grado de heterogeneidad celular. Compuestos similares a los que se han descrito para la hepatitis, son también compuestos que son de utilidad para el cáncer (como por ejemplo, 2-Fluoroarabinosiladenosina (F-ara-A, Fludarabina), 2'2'-difluorodeoxicitidina (dFdC, Gemcitabina) y el 5-fluorouracilo ó la 5-fluoro-2'-desoxiuridina.

La hepatitis y el cáncer de hígado, siguen tratándose escasamente mediante las terapias corrientes, debido a aquéllos efectos laterales extrahepáticos, limitativos de la dosis, o a un suministro inadecuado de agentes quimioterapéuticos, al tejido diana. Se han centralizado esfuerzos para suministrar fármacos, al hígado, con una especificidad con respecto al órgano, relativamente alta, consistentes, principalmente, en estrategias que involucran la endocitosis mediatizada por receptores (RME). Los sistemas de transporte de la RME, son comunes, para los

macrófagos, hepatocitos, fibroblastos y reticulocitos normales. Las macromoléculas interiorizadas vía RME, incluyen a las asialoglicoproteínas, LDL, transferrina e insulina. Otra terapia, para el suministro de fármacos al hígado, utiliza coloides o liposomas, los cuales, se encuentran ambos sometidos a fagocitosis mediante el macrófago (células de Kupfer en el hígado) a la localización en tejidos del sistema reticuloendotelial (como por ejemplo, hígado, bazo y hueso). De entre estos métodos propuestos, la mayor parte de la atención, se ha centralizado en el uso de conjugados de glicoproteínas y oligosacáridos, como un procedimiento para el suministro a un órgano específico. Las glicoproteínas desializadas naturales, como por ejemplo, el asialoorosomucoide y asialofetuina, neoglicoproteínas, como por ejemplo, la albúmina manosilada y lactosilada y los polisacáridos tales como el arabinogalactano, se han utilizado para suministrar, de una forma exitosa, fármacos al hígado.

Se ha reportado sobre conjugados de algunas formas de fármacos, incluyendo el fármaco vírico araAMP. Así, por ejemplo, el araAMP conjugado a la albúmina de suero lactosaminada, era efectiva en el tratamiento de la hepatitis crónica del tipo B, sin signos de neurotoxicidad. Fiume et al., *The Lancet* 13 (1988). Debido al hecho de que, la conjugación de los fármacos, a las proteínas del plasma, puede tener varias limitaciones, incluyendo la captación de receptores secuestrantes o no hepatocitos, la inmunogenecidad y la inestabilidad de la proteína a las condiciones de conjugación, y el metabolismo in vivo, los esfuerzos, se han centralizado en el uso de conjugados de oligosacáridos. Una de dichos métodos propuestos, utiliza el conjugado de arabinogalactano. El conjugado de araAMP, se reporta como teniendo una buena actividad en marmotas americanas que portan el virus de la hepatitis. Enriquez et al., *Bioconi, Chem. 6: 195-202 (1995)*.

El documento de solicitud de patente europea EP-A-0 481 214 da a conocer nuevos profármacos de nucleótidos de fosfonatos, los cuales son susceptibles de poderse hidrolizar, en condiciones fisiológicas, para proporcionar compuestos, los cuales son de utilidad como agentes antivíricos, especialmente, como agentes efectivos contra los virus RNA y DNA. Éstos pueden también encontrar utilidad como agentes antitumorales.

El documento de solicitud de patente europea EP-A-0 353 692, da a conocer un agente para mejorar los efectos del fármaco, en un fármaco antitumoral, el cual comprende un compuesto a base de 1,4-dihidropiridina ó piridina.

El documento de solicitud de patente internacional WO 97 / 03 679 A, da a conocer inhibidores de cisteína o serina proteasas, como por ejemplo,  $\beta$ -cetofosfatos,  $\beta$ -cetofosfinatos,  $\beta$ -cetofosfonatos,  $\alpha$ -cetofosfonatos,  $\alpha$ -cetofosfinatos y óxidos de  $\alpha$ -cetofosfina, procedimientos para elaborar dichos compuestos, y procedimientos para utilizar los mismos.

PREDVODITELEV D. A. ET AL: "Glycero-2-hydroximetilene phosphates", - Fosfatos de glicero-2-hidroxitileno -, *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR (ENGLISH TRANSLATION)*, vol. 13, 1977, páginas 1489-1492, XP002112973, enseña fosfatos cíclicos de glicerol, de seis miembros, los cuales contienen un segundo residuo de glicerol, como sustituyente exocíclico, en el fósforo.

PREDVODITELEV D. A. ET AL: "Synthesis of lipids and their models on the basis of glycerol alkylene phosphites. V. Cyclic phosphatidylglycerol and phosphatidylhydroxyhomocholine", - Síntesis de lípidos y sus modelos a base de alquilenfosfitos de glicerina V. fosfatidilglicerina y fosfatidilhidroxihomocolina -, *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR (TRADUCCIÓN INGLESA)*, vol. 17, 1981, páginas 1156-1165, XP002112974 describe la síntesis de los ciclofosfolípidos y de los ciclotiofosfolípidos que contienen dos residuos de glicerina.

El documento de solicitud de patente estadounidense US -A - 3 018 302, se refiere a amidas de ésteres de ácidos fosfóricos, cíclicos, y a producción de éstas.

El documento de solicitud de patente europea EP - A - 180 276, da a conocer dioxafosforinanos, la preparación de estos compuestos, y su uso, para resolver racematos de compuestos amino, óptimamente activos, en sus isómeros ópticos individuales.

El documento de solicitud de patente europea EP-A-0 338 372, se refiere a la N-fosforilación de compuestos de fármacos básicos nitrogenados, para producir pro-fármacos con una solubilidad al agua o solubilidad en lípidos mejoradas, o una reducida toxicidad. Los fármacos que contienen funciones amina, amidina, guanidina, isourea, isotiourea y biguanida, pueden convertirse en tales tipos de productos. Los pro-fármacos, se hidrolizan en el cuerpo, regenerando los fármacos originales, con la liberación de una sal del ácido fosfórico.

FARQUHAR D. ET AL: "5'-[4-(Pivaloyloxy)-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl]-2'-deoxy-5-fluorouridine: a membrane-permeating prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridilic acid (FdUMP)", - 5'-[4-(Pivaloiloxy)-1,3,2-dioxafosforinan-2-il]-2'-desoxi-5-fluorouridina: un profármaco de permeación de membrana del ácido 5-fluoro-2'-desoxiuridílico (FdUMP)" *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 38, 1995, páginas 488-495, XP002112975, enseñan la preparación del compuesto del epígrafe, como un metabolito activos putativo del fármaco 5-fluorouracilo.

El documento de solicitud de patente internacional WO 96 / 01 267 A, se refiere a derivados del ácido fosfónico ó sales de éstos, los cuales estimulan la osteogénesis, un procedimiento para su producción, y el uso de éstos.

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 89, no. 17, 23 de Octubre de 1978 (1978-10-23), Columbus, Ohio, US; n° de abstracto: 146864, HILLERS, S. ET AL: XP00213207, enseñan análogos de pirimidinmono- y polinucleótidos, a saber, fosfatos de 1-(1,4-dihidroxi-2-pentil)timina y 1-(1,3-dihidroxi-2-propil)uracilo.

5 El documento de patente europea EP-A-0 161 955, se refiere a acilonucleósidos de N-alquilguanina, como agentes antivíricos, especialmente, contra los virus de la clase herpes.

10 NIFANTYEV, E. E. ET AL: "Synthesis and structure of some stable phospholane-phospholanes", - Síntesis y estructura de algunos fosfolan-fosfolanos estables -, FOSFORUS, SULFUR SILICON RE-LAT. ELEM. (1996), 113(1-4), 1-13, XP000884616, enseñan la síntesis de una serie nuevas biciclofosfuros de fosfolan-fosfolano, que contienen sustituyentes terminales más voluminosos.

15 NEIDLEIN, RICHARD ET AL: "Mild preparation of [1-[(benzyloxy)imino]alkyl]phosphonic dichlorides: application to the synthesis of cyclic phosphonic diesters and cyclic monoester amides", - Preparación suave de dicloruros [1-[(benciloxi)imino]alquil]fosfónicos: aplicación a la síntesis de diésteres fosfónicos cíclicos, y amidas de monoésteres cíclicos. HETEROCYCLES (1993), 35(2), 1185-203, XP002132077 describen la preparación de los compuestos del epígrafe, así como también la estructura de un ejemplo, según se confirma mediante análisis de rayos X.

20 Los documentos de solicitud de patente internacional WO 98 / 393 43 A y WO 98 /39 344 A, se refieren a inhibidores de bencimidazol y purina, de fructosa-1,6-bisfosfatasa.

25 Las limitaciones en los métodos propuestos descritos anteriormente, arriba, incluyen la capacidad de carga del fármaco, la complejidad de fabricación y la caracterización del conjugado, y la infra-regulación del receptor. Así, de este modo, existe todavía una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de profármacos de fármacos que contengan fósforo.

Descripción resumida de los dibujos

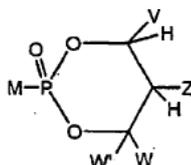
30 La figura 1A, representa la cantidad de araATP, en moles por gramo, encontrada en el hígado, a través del tiempo, después de la administración i.v. del compuesto 30.1, a razón de 10 mg/kg y 3 mg/kg, y después de la administración i.v. de 10 mg/kg de araAMP. Se encontraron unos niveles significativamente mayores de araATP biológicamente activo, después de la administración del profármaco 30.1.

35 La figura 1B, representa la cantidad de araH, encontrada en el plasma, a través del tiempo, después de la administración i.v. del compuesto 30.1, a razón de 10 mg/kg y 3 mg/kg, y después de la administración i.v. de 10 mg/kg de araAMP. Como contraste a un AMP, virtualmente, no se detectó ningún araH (metabolito atóxico), en la sangre, después de la administración del profármaco 30.1.

Resumen de la invención

40 La presente invención, en concordancia con las reivindicaciones 1 a 29, se dirige a nuevos profármacos de compuestos de fosfatos y fosfonatos y fosforamidato, y a sus usos. Los profármacos, mejoran el suministro oral. Otro aspecto de la presente invención, es el uso de profármacos, para tratar enfermedades que se benefician de la distribución de los fármacos al hígado y tejidos y células semejantes, incluyendo a la hepatitis, el cáncer, la fibrosis hepática, la malaria, otras infecciones víricas y parasíticas, y enfermedades metabólicas en donde, el hígado, es responsable para la sobreproducción de productos finales bioquímicos, como por ejemplo, la glucosa (diabetes); colesterol, ácidos grasos y triglicéridos (hiperlipidemia)(aterosclerosis)(obesidad). Los profármacos, prolongan la vida media del fármaco. Adicionalmente, además, la metodología de los profármacos de la presente invención, logra el suministro sostenido del producto original. Los profármacos, incrementan el índice terapéutico del fármaco. Se describe un procedimiento para fabricar estos fármacos, y nuevos intermediarios de estos fármacos. En otro aspecto, los profármacos, son también de utilidad en el suministro de agentes de diagnóstico mediante imágenes, al hígado.

55 Otro aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos, los cuales se convierten, in vitro o en vivo, en los correspondientes monésteres del ácido fosfónico o de fosfatos, y éstos son de la fórmula I:



I

65 en donde;

V, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, aralquilo, alicíclico, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterorilo sustituidos;

W y W', se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en -H, alquilo, aralquilo, alicíclico, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, 1-alqueniilo, 1-alquiniilo, y -R<sup>9</sup>;

Z, se selecciona de entre el grupo consistente en -CHR<sup>2</sup>OH, -CHR<sup>2</sup>OC(O)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)OR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(O)SR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -CHR<sup>2</sup>N<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>arilo, -CH(aril)OH, -CH(CH=R<sup>2</sup>)OH, -CH(C≡CR<sup>2</sup>)OH, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SCOR<sup>3</sup>, -SCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>2</sup>, y (CH<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-SR<sup>2</sup>; R<sup>2</sup> es un R<sup>3</sup> ó -H;

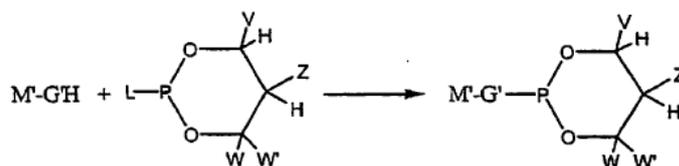
R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico; y

R<sup>9</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, aralquilo, y alicíclico;

p es un número entero de 2 a 3; y

M, se selecciona de entre el grupo, el cual, unido a PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, P<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, ó P<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>, es biológicamente activo, in vivo, y que se encuentra unido a fósforo, en la fórmula I, vía un átomo de carbono, de oxígeno ó de nitrógeno; en donde, en donde, MH, MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, y M, respectivamente, son tal y como se definen posteriormente, más abajo; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

La presente invención, proporciona diversos nuevos procedimientos para la elaboración de los profármacos

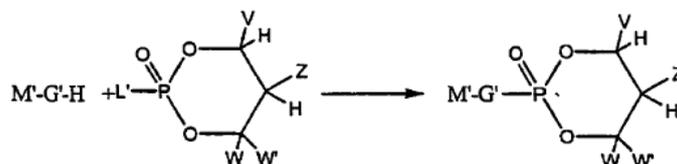


G'=O, NH      L=-NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, halógeno

de la presente invención. Un procedimiento, se basa en la reacción del nuevo reactivo P(III) que se facilita a continuación:

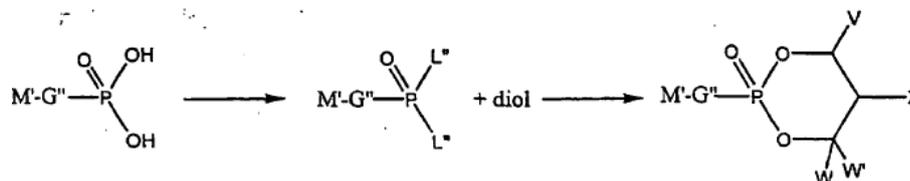
El fosfito resultante, se oxida, a continuación, al éster de fosfato cíclico.

Un segundo procedimiento, se refiere a la reacción de un nuevo reactivo (P(V)):



G'=O, NH      L'=-NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -O-arilo, halógeno

Un tercer procedimiento, se basa en hacer reaccionar otro nuevo compuesto P(V), con un diol



G''=O, NH,  $\begin{array}{c} | \\ CH \\ | \end{array}$       L''= halógeno

Puesto que, estos compuestos, tienen centros asimétricos, la presente invención, se dirige no únicamente a mezclas racémicas y diastereoisoméricas de estos compuestos, sino que, ésta se refiere, asimismo, a estereoisómeros individuales. La presente invención, incluye, también, sales farmacéuticamente aceptables y / o de utilidad, de los compuestos de la fórmula I, incluyendo sales de adición de ácidos.

## Definiciones

En concordancia con la presente invención, y tal y como se utiliza aquí, en este documento, los siguientes términos, se definen mediante los significados que se facilitan a continuación, a menos que se explicita expresamente de otro modo.

El término "arilo, se refiere a grupos aromáticos que tienen 5 – 14 átomos de anillo, y por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados, e incluye a los grupos arilo carbocíclico, arilo y biarilo heterocíclicos, pudiéndose encontrar todos ellos opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo apropiados, incluyen a fenilo y furan-2,5-diilo.

Los grupos arilo carbocíclicos, son grupos que tiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos de anillo en anillo aromático, y siendo, el resto de los átomos de anillo, átomos de carbono. Los grupos heteroarilo apropiados, incluyen a los furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo inferior, N-óxido de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, y por el estilo, pudiéndose encontrar, todos ellos opcionalmente sustituidos.

El término "biarilo" representa grupos arilo, que contienen más de un anillo aromático, incluyendo a ambos, sistemas de anillos fusionados y grupos arilo sustituidos con otros grupos arilo. Dichos grupos, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos biarilo apropiados, incluyen a naftilo y bifenilo.

El término "alicíclico", significa compuestos que combinan las propiedades de los compuestos alifáticos y cíclico, e incluye, pero de una forma limitada en cuanto a éstos, a los compuestos cicloalquilo y compuestos cicloalquilo puenteados. El compuesto cíclico, incluye a los heterociclos. Los ciclohexeniletilo y ciclohexiletilo, son grupos alicíclicos apropiados. Dichos grupos, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido", incluye grupos sustituidos por uno a cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de entre alquilo, arilo inferior, aralquilo inferior, alicíclico inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi inferior, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroaralcoxi, azido, amino, guanidino, halo, alquiltio inferior, oxo, acilalquilo, carboxiésteres, carboxilo, carboxamido, nitro, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, fosfono, sulfonilo, carboxamidoalquilarilo, carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi, aminocarboxamidoalquilo, ciano, alcoxiarilquilo inferior, perhaloalquilo, y arilalquiloalquilo.

El término "aralquilo", se refiere a grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los grupos aralquilo apropiados, incluyen al bencilo, picolilo, y por el estilo, y pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. El término "aralquilo", se refiere a un grupo divalente –aril-alquilenos.

El término "alquilarilo", se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alq-arilo, en donde, "alq", es un grupo alquilenos, "alquilarilo inferior", se refiere a dichos grupos, en donde, alquilenos, es alquilenos inferior.

El término "inferior", al que se hace aquí referencia, en conexión con radicales o compuestos orgánicos, define, respectivamente, que éstos están contienen hasta un número de 10 (inclusive) átomos de carbono, conteniendo, de una forma preferible, hasta 6 (inclusive) átomos de carbono y, de una forma ventajosa, de uno a cuatro átomos de carbono. Tales tipos de grupos, pueden ser de cadena lineal, de cadena ramificada ó cíclicos.

El término "arilamino" (a) y "aralquilamino" (b), respectivamente, se refiere a un grupo –NRR', en donde, de una forma respectiva, (a) R, es arilo y R', es hidrógeno, alquilo, aralquilo, o arilo, y (b), R es aralquilo, y R', es hidrógeno o aralquilo, arilo, alquilo.

El término "acilo", se refiere a –C(O)R, en donde, R, es alquilo y arilo.

El término "carboxiésteres", se refiere a –C(O)OR, en donde, R, es alquilo, arilo, aralquilo y alicíclico, todos ellos, opcionalmente sustituidos.

El término "carboxilo", se refiere a –C(O)OH.

El término "oxo", se refiere a =O, en un grupo alquilo.

El término "amino", se refiere a –NRR', en donde, R, y R', se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo y alicíclico, encontrándose todos ellos sustituidos, excepto el hidrógeno; y R y R', pueden formar un sistema de anillos cíclico.

El término "carboxilamino", y "–carboxilamino–", se refiere a RCONR- y –CONR-, respectivamente, en donde, cada R es, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo.

El término “halógeno” ó “halo”, se refiere a –F, -Cl, -Br y I.

5 El término “oxialquilamino”, se refiere al grupo –O-alq-NR-, en donde, “alq” (alquilo), en un grupo alquileo y, R, es H ó alquilo.

El término “alquilaminoalquilcarboxi”, se refiere al grupo alq-alq-C(O)-, en donde, “alq” (alquilo), en un grupo alquileo y, R, es H ó alquilo inferior.

10 El término “alquilaminocarbonilo”, se refiere al grupo alq-NR-C(O)-, en donde, “alq” (alquilo), en un grupo alquileo y, R, es H ó alquilo inferior.

El término “oxialquilo”, se refiere al grupo –O-alq, en donde, “alq”, es un grupo alquileo.

15 El término “alquilcarboxialquilo”, se refiere al grupo –alq-C(O)-alq, en donde, cada alq es, de una forma independiente, un grupo alquileo.

20 El término “alquilo”, se refiere a grupos alifáticos, saturados, incluyendo a grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, y cíclicos. Los grupos alquilo, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos alquilo apropiados, incluyen a metilo, isopropilo, y ciclopropilo.

El término “alquilo cíclico”, o “cicloalquilo”, se refiere a grupos alquilo, los cuales con cíclicos. Los grupos cíclicos apropiados, incluyen a metilo, isopropilo, y ciclopropilo. Dichos grupos, pueden encontrarse sustituidos.

25 El término “heterocíclico” y “alquilo heterocíclico”, se refiere a grupos cíclicos, que contienen por lo menos un heteroátomo. Los heteroátomos apropiados, incluyen a oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los grupos heterocíclicos, pueden encontrarse unidos mediante un nitrógeno ó mediante un átomo de carbono, en el anillo. Los grupos heterocíclicos apropiados, incluyen a los pirrolidinilo, morfolino, morfolinoetilo, y piridilo.

30 El término “fosfona”, se refiere a –PO<sub>3</sub>R<sub>2</sub>, en donde, R, se selecciona entre el grupo consistente en –H, alquilo, arilo, aralquilo y alicíclico.

El término “sulfonilo” ó “sulfonil”, se refiere a –SO<sub>3</sub>R, en donde, R, es H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico.

35 El término “alquenilo”, se refiere a grupos saturados o insaturados, que contienen por lo menos un doble eslabón carbono-carbono, e incluye a los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alquenilo, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos alquenilo apropiados, incluyen a alilo.

40 El término “alquinilo”, se refiere a grupos saturados o insaturados, que contienen por lo menos un triple eslabón carbono-carbono, e incluye a los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alquinilo, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos alquinilo apropiados, incluyen a etinilo.

El término “alquileo”, se refiere a un grupo alifático, divalente, saturado, de cadena lineal, de cadena ramificada, o cíclico.

45 El término “aciloxi”, se refiere al grupo éster –O-C(O)R, en donde, R, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo ó alicíclico.

50 El término “aminoalquilo”, se refiere al grupo NR<sub>2</sub>-alq, en donde, “alq”, es un grupo alquileo y, R, se selecciona de entre H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico.

El término “alquil(hidroxi)-”, se a un grupo –OH, fuera de la cadena de alquilo. Cuando éste término es un grupo X, el –OH, se encuentra en la posición α, con respecto al átomo de fósforo.

55 El término “alquilaminoalquilo-”, se refiere al grupo alquil-NR-alq, en donde, “alq”, es un alquileo seleccionado de una forma independiente y, R, es H ó alquilo inferior. “Alquilaminoalquilo- inferior”, se refiere a grupos, en donde, cada grupo alquileo, es alquileo inferior.

60 El término “arilaminoalquilo”, se refiere al grupo aril-NR-alq, en donde, “alq”, es un grupo alquileo, y en donde, R, es H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico. En “arilaminoalquilo- inferior”, el grupo alquileo, es un grupo alquileo inferior.

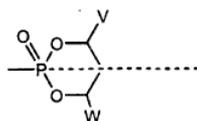
El término “alquilaminoarilo-”, se refiere al grupo alquil-NR-arilo, en donde, el término “arilo”, es un grupo divalente, y en donde, R, es H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico. En “alquilaminoarilo- inferior”, el grupo alquileo, es un grupo alquileo inferior.

65

- El término "alquiloarilo-", se refiere a un grupo arilo, sustituido con un grupo alquilo. En "alquiloarilo- inferior", el grupo alquilo, es alquilo inferior.
- 5 El término "ariloxialquilo-", se refiere a un grupo alquilo, sustituido con un grupo arilo.
- El término "aralquiloalquilo-", se refiere al grupo aril-alq-O-alq, en donde, "alq", es un grupo alquileo. "Aralquiloalquilo- inferior", se refiere a aquéllos grupos, en donde, los grupos alquileo, son alquileo inferior.
- 10 El término "-alcoxi-" ó "-alquilo-", se refiere al grupo -alq-O-, en donde, "alq", es un grupo alquileo.
- El término "alcoxi", se refiere al grupo alquil-O-.
- 15 El término "-alcoxialquilo-", o "-alquiloalquilo-", se refiere al grupo alq-O-alq, en donde, cada "alq", es un grupo alquileo, independientemente seleccionado. En "-alcoxialquilo- inferior", cada alquileo, es alquileo inferior.
- Los términos "alquiltio-" y "-alquiltio-", se refieren a los grupos alquil-S y -alq-S-, respectivamente, en donde, "alq", es un grupo alquileo.
- 20 El término "-alquiltioalquilo-", se refiere al grupo -alq-S-alq-, en donde, cada "alq", es un grupo alquileo, independientemente seleccionado. En "-alquiltioalquilo- inferior", cada alquileo, es alquileo inferior.
- Los términos "amido" ó "carboxamido", se refiere a  $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$  y  $\text{RC(O)-NR}_1$ , en donde, R y  $\text{R}^1$ , incluye H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico. El término, no incluye urea,  $\text{-NR-C(O)-NR-}$ .
- 25 El término "-alquilcarboxamido-" o "alquilcarbonilamido", se refiere al grupo  $\text{-alq-C(O)N(R)-}$  en donde, "alq" es un grupo alquileo y, R, es H ó alquilo inferior.
- El término "-alquilaminocarbonilo-" se refiere al grupo  $\text{-alq-NR-C(O)-}$  en donde, "alq" es un grupo alquileo y, R, es un H ó alquilo inferior.
- 30 El término "aminocarboxamidoalquilo-" se refiere al grupo  $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-alq-}$ , en donde, R, es un grupo alquileo ó H, y "alq" es un grupo alquileo. "Aminocarboxamidoalquilo- inferior" se refiere a tales tipos de grupos, en donde, "alq", es alquileo inferior.
- 35 El término "heteroarilalquilo", se refiere a un grupo alquilo, sustituido con un grupo heteroarilo.
- El término "-1,1-dihaloalquilo-" se refiere a un grupo X, en donde, la posición 1, y así, por lo tanto, los halógenos, son  $\alpha$ , con respecto al átomo de fósforo.
- 40 El término "perhalo", se refiere a grupos, en donde, cada eslabón C-H, se ha reemplazado con un eslabón C-halo, o un grupo alifático ó arilo. Los grupos perhaloalquilo apropiados, incluyen a  $\text{-CF}_3$  y  $\text{-CFCl}_2$ .
- El término "guanidino", se refiere ambos,  $\text{-NR-C(NR)-NR}_2$ , así como  $\text{-N=C(NR}_2)_2$ , en donde, cada grupo R, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, y alicíclico, encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos.
- 45 El término "amidino", se refiere a  $\text{-C(NR)-NR}_2$ , en donde, cada grupo R, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, y alicíclico, encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos.
- 50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye a sales de compuestos de la fórmula I, y sus profármacos derivados de la combinación de un compuestos de la presente invención y un ácido o base inorgánicos.
- [0100] El término "profármaco", tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a cualquier compuesto, el cual, cuando se administra a un sistema biológico, genera un compuesto de fosf(on)ato biológicamente activo, puede fosforolizarse adicionalmente, para producir compuestos biológicamente activos, bien ya sea como resultado de una reacción o de reacciones químicas espontáneas, o bien ya sea mediante una reacción o reacciones metabólicamente catalizadas. Los profármacos standard, se forman utilizando grupos sujetos a funcionalidad, como por ejemplo, como por ejemplo, HO-, HS-, HOOC-,  $\text{R}_2\text{N-}$ , asociados con el fármaco, que se dividen in vivo. Los profármacos estándar, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ésteres de carboxilatos, en donde, el grupo, es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxycarboniloxialquilo, así como a los ésteres de hidroxilo, tiol y amina, en donde, el grupo unido, es un grupo acilo, un alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, fosfato ó sulfato. Los grupos ilustrados, son a título de ejemplos, no limitativos, y una persona experta en el arte especializado de la técnica, podría preparar otras variedades conocidas de profármacos. Tales tipos de profármacos de compuestos de la fórmula I, caen dentro del ámbito de la presente invención. Los profármacos, no son en sí mismos

biológicamente activos, sino que, más bien, éstos deben experimentar una transformación química, para producir el compuesto que es biológicamente activo o es un precursor del compuestos biológicamente activo. Los compuestos biológicamente activos, incluyen, por ejemplo, a los agentes anticancerígenos, y los agentes de diagnóstico de la imagen.

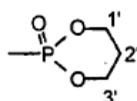
5 La estructura



10 tiene un plano de simetría que avanza a través de doble enlace (eslabón) fósforo – oxígeno, cuando V=W, W'=H, y V y W, apuntan, ambas, o bien ya sea hacia arriba, o bien ya sea hacia abajo.

15 El término "bidentado", se refiere a un grupo alquilo, el cual se encuentra unido, mediante sus extremos terminales, al mismo átomo, para formar un grupo cíclico. Así, por ejemplo, la propilenimina, contiene un grupo propileno bidentado.

20 El término "éster cíclico de 1',3'-propano", "éster cíclico de 1,3-propano", "éster cíclico de 1',3'-propanilo", y "éster cíclico de 1,3-propanilo" se refiere al siguiente:



25 El término "fosf(oramid)ito", se refiere a fosforamiditos y fosfitos, los cuales son compuestos unidos vía O ó N, a P(OR)(OR'), incluyendo formas cíclicas.

30 El término "fosf(on)ato" se refiere a compuestos unidos vía C, O, ó N, a PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>.

El término "fosfonato" se refiere a -C-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, y a sus ácidos.

El término "fosfato", se refiere a -O-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, y a sus ácidos.

35 El término "fosforamidato", se refiere a -N-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> y a sus ácidos.

La nomenclatura de grupo X, tal y como se utiliza aquí, en este documento, en las fórmulas II-V, describe el grupo unido al fosfonato y finaliza con el grupo unido al anillo heteroaromático. Así, por ejemplo, cuando X es alquilamino, se pretende dar a entender la siguiente estructura:

40 (Anillo heteroaromático)-NR-alc-P(O)(OR)<sub>2</sub>

45 Del mismo modo, los grupos Y, A, B, C, y D, y otros sustituyentes del anillo heteroaromático, se describen de tal forma que, el término, finaliza con el grupo unido al anillo heteroaromático. De una forma general, los sustituyentes, se denominan de tal forma que, el término, finaliza con el grupo que se encuentra en el punto de unión.

El término "nucleósido", se refiere a una base de purina o pirimidina, incluyendo a análogos de éstas, conectados a azúcar, incluyendo a análogos heterocíclicos y carbocíclicos de éstos.

50 El término "hígado", se refiere al hígado o a tejidos y células semejantes, que contienen la isoenzima CYP3A4, ó cualquier otra enzima P450, que se encuentre que oxide los ésteres de fosfonatos de la invención. Basándonos en el Ejemplo F, hemos encontrado el hecho de que, los profármacos de la fórmula VI y VIII, se oxidan de una forma selectiva, mediante la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Según DeWaziers et al (J. Pharm. Exp. Ther., 253, 387-394 (1990)), la CYP3A4, se encuentra localizada, en los humanos, en los siguientes tejidos (determinado mediante inmnotransferencia y mediciones enzimáticas):

Tejidos	% actividad del hígado
Hígado	100
Duodeno	50
60 Yeyuno	30
íleon	10
colon	<5 (sólo encontrada la isoenzima 4P450)
estómago	<5
esófago	<5
65 riñones	no detectable

Así, de este modo, “hígado”, se refiere, de una forma más preferible, al hígado, al duodeno, al yeyuno, al íleon, al colon, al estómago, y al esófago.

5 El término “mejorar”, se refiere a incrementar o intensificar un propiedad específica.

El término “especificidad del hígado”, se refiere al valor de relación:

$$10 \frac{[\text{fármaco o metabolito del fármaco en el tejido del hígado}]}{[\text{fármaco o metabolito del fármaco en la sangre u en otro tejido}]}$$

medido en animales tratados con el fármaco o un profármaco. El metabolito del fármaco medido en el hígado, puede ser o puede no ser el mismo metabolito medido en el otro tejido. Así, por ejemplo, en estudios en los que se comparaba araA y profármacos de araA, el valor (factor) de relación, se determinó procediendo a medir el metabolito del hígado araATP y el metabolito de la sangre araH. El factor de relación, puede determinarse mediante la medición de los niveles de tejido en un tiempo o momento específico, o puede representar un AUC basado en valores medidos en tres o más puntos de tiempo.

20 El término “especificidad de hígado incrementada o aumentada”, se refiere a un incremento del factor de relación de la especificidad del hígado, en animales tratados con el profármaco, con relación a animales tratados con el fármaco original.

25 El término “biodisponibilidad oral intensificada”, se refiere a un incremento correspondiente a por lo menos un porcentaje del 50%, de la adsorción de la dosis de un fármaco original o profármaco (no perteneciente a la presente invención), por parte de tracto gastrointestinal. De una forma más preferible, dicho porcentaje es por lo menos un 100%. Las mediciones de la biodisponibilidad oral, se refieren, usualmente, al profármaco, fármaco, o metabolito en la sangre, en los tejidos o en la orina, a continuación de la administración oral, comparada con las mediciones a continuación de la administración sistemática.

30 El término “fármaco original” (o fármaco de origen), se refiere a cualquier tipo de compuesto que suministre el mismo compuesto biológicamente activo. Esto incluiría a los profármacos estándar, tales como los ésteres. Eso incluiría, también, asimismo, a los fármacos tales como la AZT, el cual puede interpretarse como un fármaco original o progenitor, en la forma de MH. En el cuerpo, la AZT, en primer lugar, se fosforiliza a AZT-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> y, a continuación, se fosforiliza adicionalmente, para formar trifosfato de AZT, la cual es la forma biológicamente activa. La forma MH del fármaco original, sólo se aplica cuando M se encuentra unida vía N u O. de una forma preferible, el fármaco original, es M-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> ó M-H, de una forma más preferida, éste es M-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>.

40 El término “metabolito del fármaco”, se refiere a cualquier compuesto producido in vivo o in vitro, a partir del fármaco original, el cual puede incluir el fármaco biológicamente activo.

45 El término “vida media farmacológica”, se refiere al tiempo medio, después de la administración del fármaco o profármaco, para observara una disminución correspondiente a un valor de una mitad, de la respuesta farmacológica medida. La vida media farmacodinámica, se intensifica, cuando la vida media se incrementa, de una forma preferible, en un porcentaje de por lo menos un 50%.

50 El término “índice terapéutico”, se refiere al factor de relación de la dosis, con respecto al fármaco, el cual produce una respuesta terapéuticamente beneficiosa, con relación a la dosis que produce una respuesta no deseada, tal como la consistente en la muerte, una elevación de los marcadores que son indicativos de toxicidad, y efectos secundarios farmacológicos.

El término “suministro sostenido”, se refiere a un incremento en el transcurso de tiempo, durante el cual existen unos niveles apropiados en sangre, del fármaco biológicamente activo, para tener un efecto terapéutico.

55 El término “puenteando una resistencia al fármaco”, se refiere a la pérdida, o la pérdida total, de la efectividad terapéutica de un fármaco (resistencia al fármaco), debido a cambios en las trayectorias bioquímica y actividades celulares que sean importantes para producir y mantener la forma biológicamente activa del fármaco, en el sitio deseado, en el cuerpo, y para la capacidad de un agente para puentear esta resistencia, mediante el uso de trayectorias y actividades celulares alternativas.

60 El término “fármaco o agente biológicamente activo”, se refiere a la entidad química que produce un efecto biológico. Así, de este modo, los fármacos o agentes activos, incluyen a compuestos, los cuales, como fosfonato o fosfato, son biológicamente activos, o los cuales deben experimentar una fosforilización adicional, para ser biológicamente activos. Éste no incluye a MH.

65

El término “cantidad terapéuticamente activa”, se refiere a una cantidad que tiene cualquier efecto terapéutico en el tratamiento de una enfermedad o condición.

5 Los siguientes fármacos, los cuales se conocen bien, son los que se prefieren, en la especificación y las reivindicaciones.

Se proporcionan, también, las abreviaciones y nombres comunes.

- 10 araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina)  
 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina (Zidovudina)  
 d4T; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (Estavudina)  
 ddI; 2',3'-didesoxiinosina (Didanosina)  
 ddA; 2',3'-didesoxiadenosina  
 ddC; 2',3'-didesoxicitidina (Zalcitabina)  
 15 L-ddC; L-2',3'-didesoxicitidina  
 L-FddC; L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina  
 L-d4C; L-3'-desoxi-2',3'-dideshidrocitidina  
 L-Fd4C; L-3'-desoxi-2',3'-dideshidro-5-fluorocitidina  
 3TC; (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (Lamivudina)  
 20 1-b-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirina)  
 FIAU; 1-(2-desoxi-2-fluoro-b-D-arabinofuranosil)-5-yodouridina  
 FIAc; 1-(2-desoxi-2-fluoro-b-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina  
 BHCG; (6)-(1a,2b,3a)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina  
 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina  
 25 (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina (Zalcitabina)  
 (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina  
 FMAU; 2'-Fluoro-5-metil-b-L-arabino-furanosiluracilo  
 BvaraU; 1-b-D-arabinofuranosil-E-5-(2-bromovinil)uracilo (Sorivudina)  
 E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina  
 30 Cobucavir  
 TFT; Trifluorotimidina (Trifluorotimidina)  
 5-propinil-1-arabinosiluracilo (Zonavir)  
 CDG; carbocíclico 2'-desoxiguanosina  
 DAPD; (-)-B-D-2,6-diaminopurina dioxolano  
 35 FDOC; (-)-B-D-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan]citosina  
 d4C; 3'-desoxi-2',3'-dideshidrocitidina  
 DXG; dioxalanguanosina  
 FEAU; 2'-desoxi-2'-fluoro-1-b-D-arabinofuranosil-5-etiluracilo  
 FLG; 2',3'-didesoxi-3'-fluoroguanosina  
 40 FLT; 3'-desoxi-3'-fluorotimidina  
 FTC; (-)-cis-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina  
 2'-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica (BMS200,475)  
 [1-(4'-hidroxi-1',2'-butadienil)citosina] (Citaleno)  
 Oxetanocina A; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-beta-D-eritro-oxetanosil)adenina  
 45 Oxetanocina G; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-beta-D-eritro-oxetanosil)guanina  
 Ciclobut A; (+/-)-9-[(1 beta,2 alpha,3 beta)-2,3-bis(hidroximetil)-1-ciclobutil]adenina  
 Ciclobut G; (+/-)-9-[(1 beta,2 alpha,3 beta)-2,3-bis(hidroximetil)-1-ciclobutil]guanina  
 (Lobucavir)  
 5'-fluoro-2'-desoxiuridina  
 50 dFdC; 2',2'-difluorodesoxicitidina (Gemcitabina)  
 araC; arabinosilcitosina (Citarabina)  
 bromodesoxiuridina  
 IDU; 5-yodo-2'-desoxiuridina (Idoxuridina)  
 CdA; 2-clorodesoxiadenosina (Cladribina)  
 55 F-ara-A; fluoroarabinosiladenosina (Fludarabina)  
 ACV; 9-(2-hidroxietoximetil)guanina (Aciclovir)  
 GCV; 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)guanina (ganciclovir)  
 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina (Penciclovir)  
 (R)-9-(3,4-dihidroxi)butil)guanina (Buciclovir)  
 60 ácido fosfonofórmico (Foscarnet)  
 PPA; ácido fosfonoacético  
 PMEa; 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (Adefovir)  
 PMEDAP; 9-(2-fosfonilmetoxietil)-2,6-diaminopurina  
 HPMPc; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina (Cidofovir)  
 65 HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil) adenina

FPMPA; 9-(3-fluoro-2-fosfonilmetoxipropil)adenina  
 PMPA; (R)9-(2-fosfonilmetoxipropil)adenina

Descripción detallada de la invención

5 La invención, se dirige al uso de la metodología de nuevos ésteres de fosf(on)atos, cíclicos, que permite que los compuestos se conviertan, de una forma eficiente, en compuestos que contienen fosf(on)atos, mediante enzimas p450, encontradas, en grandes cantidades, en el hígado, y en otros tejidos que contienen estas enzimas específicas. Esta metodología, puede aplicarse a varios fármacos, y agentes de diagnóstico de la imagen. De una forma  
 10 específica, la invención, se dirige al uso de ésteres profármacos, de fármacos altamente cargados con fosfatos, fosforamidatos y fosfonatos, los cuales experimentan reacciones de hidrólisis no mediatizadas mediante esterasas, para producir los compuestos que contiene fosfatos, fosforamidatos y fosf(on)atos. Puesto que, los compuestos que contienen fosf(on)atos altamente cargados, no se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, esta metodología de profármacos, puede utilizarse para mejorar la absorción del compuesto activo, después de la administración oral.

15 Esta metodología de profármacos, prolonga la vida media farmacodinámica de los fármacos que contienen fosf(on)atos, debido al hecho de que, los fosf(on)atos cíclicos de la invención, pueden evitar o prevenir la acción de las enzimas que degradan el fármaco original.

20 Esta metodología de profármacos, consigue un suministro sostenido del fármaco original, debido al hecho de que, varios nuevos profármacos, se oxidan lentamente, en el hígado, a diferentes tasas

La nueva metodología de fosfonatos cíclicos de la presente invención, puede también utilizarse para incrementar la distribución de un fármaco particular o agente para la imagen, al hígado, que contiene abundantes cantidades de  
 25 isoenzimas p450, responsables de la oxidación del fosfonato cíclico de la presente invención, se tal forma que, el fosfonato ó fosfato libre, fundamentalmente, se produzca. Correspondientemente en concordancia, esta tecnología de profármacos, debería probar su utilidad en el tratamiento de enfermedades del hígado, o enfermedades, en donde, el hígado, es responsable de la sobreproducción del producto final bioquímico, tal como la glucosa, colesterol, ácidos grasos y triglicéridos. Tales tipos de enfermedades, incluyen a las infecciones víricas y parasíticas, cáncer del hígado, fibrosis del hígado, diabetes, hiperlipidemia, y obesidad. Adicionalmente, además, la especificidad para el hígado, de los profármacos, debería también probar su utilidad, en el suministro de agentes  
 30 diagnóstico, al hígado.

35 Estas enzimas p450 específicas, se encuentran, también, en otros tejidos y células específicas, y así, de este modo, esta metodología, puede también utilizarse para incrementar el suministro de estos agentes, a dichos tejidos.

En otro aspecto de la invención, la característica consistente en el hecho de que, la mayoría de los fosf(on)atos cíclicos, de la presente invención, se metabolizan en el hígado, para producir el fármaco de fos(on)ato, puede facilitar el uso de la metodología de profármacos de la presente invención, para incrementar el índice terapéutico de  
 40 varios fármacos, los cuales tienden a tener efectos secundarios relacionados con la cantidad de fármaco o de sus metabolitos, los cuales se distribuyen en tejidos extrahepáticos.

Los ésteres de fosf(on)atos, cíclicos, de la presente invención, pueden puentear (saltarse) la resistencia provocada por el transporte disminuido hacia el interior de las células diana, exportación incrementado del fármaco, mediante  
 45 transportadores, un metabolismo incrementado con respecto a los fármacos, o un metabolismo precursor disminuido, hacia el fármaco activo.

Se describen, asimismo, nuevos intermediarios de fosfitos y fosfonatos.

50 Se describen, adicionalmente, procedimientos para preparar los profármacos de fosf(on)atos cíclicos.

Incremento de la biodisponibilidad oral

55 La presente invención, pertenece a ciertos ésteres de fosf(on)atos, cíclicos, de 1',3'-propanilo, y al uso de estos ésteres, para suministrar, de una forma mayormente preferible, vía administración oral, una cantidad terapéuticamente efectiva de los correspondientes compuestos de fosf(on)atos, de una forma preferible, a un animal en necesidad de éstos. El fármaco activo, puede ser el  $M-PO_3^{2-}$ . De una forma alternativa, el  $M-PO_3^{2-}$  en lugar de  
 60 ello, puede experimentar una fosforilización adicional, mediante quinasas, para forma  $M-P_2O_6^{2-}$  y / ó  $M-P_3O_9^{4-}$ , como sustancia del fármaco activo.

Los compuestos que contienen un ácido fosfónico libre, ó un grupo de ácido fosfórico, de una forma general, exhiben una reducida biodisponibilidad oral, puesto que, estos grupos, se encuentran altamente cargados, a valores pH fisiológicos. Los grupos cargados en compuestos con pesos moleculares mayores de 250 Daltons, impiden la  
 65 difusión pasiva a través de las membranas celulares, así como la absorción a través de la capa celular epitelial del

intestino. Los profármacos neutros de estos compuestos, se han estudiado, por lo tanto, puesto que, estos compuestos, serían más lipofílicos y, así, por lo tanto, más prometedores para exhibir una permeabilidad intestinal mejorada. A pesar del hecho de que se han reportado muchas clases de profármacos, sólo se han encontrado unas pocas, que exhiban unas propiedades apropiadas para el desarrollo del fármaco.

5 La clase de profármaco más común, y la clase utilizada de la forma más exclusiva, para candidatos clínicos, es la de los ésteres de aciloxialquilo. Estos profármacos, no obstante, exhiben, a menudo, únicamente una modesta mejora en cuanto a lo referente a la biodisponibilidad oral, debido a la escasa estabilidad acuosa, escasa estabilidad a un pH ácido / básico, y una rápida degradación mediante las esterasas, en el tracto gastrointestinal (Shaw & Cundy, Pharm. Res. 10, (Suppl), S294 (1993). Otra clase de profármacos son los profármacos de bis-arilo (véase, por ejemplo, DeLombert et al. J. Med. Chem. 37, 498 (1994)), los cuales han mostrado, en unos pocos casos aislados, que proporcionan una mejora desde buena a modesta, en la biodisponibilidad oral. La mayor limitación de esta clase de compuestos, reside en el hecho de que, el éster profármaco, se degrada, a menudo, rápidamente, in vitro, pero acontece una conversión al fármaco original, únicamente de una forma lenta (algunas veces, en algunos días), si ésta acontece.

20 Los profármacos de la invención, muestran unas propiedades mejoradas, las cuales conducen a una biodisponibilidad oral intensificada, con relación fármaco original. Diversas características de los presentes profármacos de fosf(on)atos, pueden contribuir a su capacidad para mejorar la biodisponibilidad oral. En primer lugar, los profármacos, exhiben una buena estabilidad, en soluciones acuosas, a través de un amplio rango de valores pH. En el Ejemplo A, 30.1 se encontró como siendo estable, durante un transcurso de tiempo de por lo menos siete días, en soluciones tampón 100 mM de fosfato potásico, a un pH de 3,7 y 9. Esta estabilidad del pH, evita una hidrólisis inmediata en la boca y el tracto GI, previamente a la absorción. La estabilidad del pH, puede ser también beneficiosa, durante la formulación del producto.

25 En segundo lugar, los profármacos, son resistentes a las esterasas y a las fosfatasas, las cuales son abundantes, en el tracto gastrointestinal. La resistencia a las esterasas y las fosfatasas, puede ensayarse, en concordancia con el ejemplo B. Adicionalmente, además, el Ejemplo C, demuestra el hecho de que, 30.1, 1.1 y 1.2, no se degradaban mediante las esterasas encontradas en plasma fresco de ratas. Debido al hecho de que, una gran proporción de la dosis administrada permanece intacta, en el tracto G.I. el compuesto, permanece menos altamente cargado, que un fosfonato libre, lo cual significa el hecho de que, una gran proporción del fármaco, puede absorberse mediante difusión pasiva y entrar en la corriente sanguínea.

35 Finalmente, el profármaco, puede limitar el metabolismo, en otros sitios, en las moléculas. Así, por ejemplo, los profármacos de la invención, eliminan el metabolismo de la base de purina del araA, mediante adenosina desaminasa, la cual es también abundante, en el tracto GI. En el Ejemplo C, el profármaco de éster de fosfato de 1'-(4-piridil)-3' propanilo, cíclico, de araA, no era susceptible para la desaminación mediante la adenosina desaminasa encontrado en el plasma de rata. La amina de araA, la cual, normalmente, se desamina mediante la enzima, se protege mediante la porción cíclica de fosfato. El metabolismo reducido en otros sitios de la molécula, facilita el hecho de que, en la corriente sanguínea, circule más fármaco. A pesar del hecho de que, no todas estas propiedades serán aplicables a cada profármaco de cada fármaco, cada una de estas propiedades, puede facilitar el que sobreviva más fármaco en el tracto GI, y que se encuentre disponible para la absorción.

45 La estrategia de los nuevos profármacos de la invención, será de utilidad para el suministro oral de los fármacos que actúan en el hígado, así como para ciertos fármacos que actúan en las dianas localizadas en el sistema vascular o en tejidos extrahepáticos. Debido al hecho de que, las mayores concentraciones de CYP3A4 (la enzima responsable para activar los nuevos profármacos) se encuentran en el hígado, el fármaco biológicamente activo, tiene una alta concentración en el hígado, en relación con otros tejidos. En un aspecto, se prefieren los fármacos originales que actúan en el hígado.

50 No obstante, algunos de los fosf(on)atos, se exportan mediante transportadores de aniones orgánicos, en el hígado, y entran en la corriente sanguínea. Muchos fosf(on)atos, en la corriente sanguínea, se aclaran rápidamente mediante los riñones. Un ejemplo de tales tipos de compuestos, es la PMEAs. Dichos compuestos, probablemente, no alcanzan los niveles terapéuticos, en los tejidos extrahepáticos. No obstante, existen algunos fosf(on)atos y fosfatos, los cuales son capaces de permanecer en circulación, debido al hecho de que, éstos, no se aclaran rápidamente, por mediación de los riñones (como por ejemplo, los inhibidores de NEP). Dichos compuestos, son capaces de alcanzar unos niveles terapéuticamente activos, en la sangre y en tejidos extrahepáticos. Así, de este modo, en otro aspecto, el suministro oral, a los tejidos extrahepáticos, de fosf(on)atos, los cuales no se aclaran mediante los riñones, es el que se prefiere. Así, de este modo, dichos tipos de fármacos originales, los cuales actúan en sitios accesibles para el ácido fosf(ón)ico, tales como las dianas, en el interior del sistema vascular, o dianas de enzimas o receptores, las cuales se encuentran localizadas en las membranas celulares, las cuales se encuentran expuestas a la sangre o fluido en el espacio intrasticial, son los que se prefieren. Las dianas apropiadas para este aspecto de la invención, serían dianas, en las cuales, el ácido fosfónico, administrado parenteralmente (como por ejemplo, vía inyección i.v.), produce una respuesta farmacológica o bioquímica que se espera que sea útil para tratar una condición de enfermedad.

65

Así, por ejemplo, se conocen ácidos fosf(ón)icos que inhiben la endopeptidasa neutra 24.11 ("inhibidores de NEP"), que inhiben la degradación del factor natriurético, in vivo, y que producen un efecto antihipertensivo y diurético asociado (DeLambert et al., J. Med. Chem. 37, 498 (1994)) y que pueden ser de utilidad para el tratamiento de la hipertensión y el fallo cardíaco congestivo. Puesto que, los inhibidores, exhiben una escasa biodisponibilidad oral (<2%), los profármacos del tipo descrito en esta invención, podrían mejorar la biodisponibilidad oral y producir ácido fosfónico, a continuación de la escisión del profármaco en el hígado. Se esperan unos niveles apropiados de fármaco en circulación, después de la segmentación o escisión del profármaco en el hígado, debido al hecho de que, según se conoce, el hígado excreta ácidos fosfónicos al interior de la circulación. Así, por ejemplo, los ácidos fosfónicos que inhiben la FBPasa, se exportan fuera de los hepatocitos, in vitro, presumiblemente, mediante un transportador de aniones orgánicos.

La biodisponibilidad oral, puede también calcularse mediante la comparación del área de concentración bajo la curva del profármaco, fármaco y / o metabolito, a través del tiempo, en el plasma, en el hígado o en otro tejido o fluido de interés, a continuación de la administración oral e i.v. En el Ejemplo M, el profármaco 30.1, demostraba un biodisponibilidad oral de un 17,4%, mediante el análisis de los niveles de fosforilización del compuesto original, araATP, a continuación de la administración oral e i.v.

La biodisponibilidad oral, puede también medirse mediante la comparación de la cantidad de compuesto original excretado en la orina, por ejemplo, después de la administración i.v. del profármaco. Un límite inferior de la biodisponibilidad oral, puede estimarse mediante la comparación con la cantidad de fármaco original, en la orina, después de la administración del compuesto original por vía i.v. El análisis de los profármacos de los inhibidores de FBPasa, en el Ejemplo M (a título ilustrativo, no formando parte de la presente invención), muestra que, estos compuestos, exhiben una biodisponibilidad oral mejorada, a través de un amplio espectro de los profármacos, mostrando, muchos de ellos, un incremento de 2,5 – 25 veces, en la biodisponibilidad oral.

De una forma preferible, la biodisponibilidad oral, se mejora, en un porcentaje de por lo menos un 50%, comparado con el fármaco original. De una forma más preferible, la biodisponibilidad oral, se mejora en un porcentaje del 100%.

### 30 Suministro sostenido

Los fármacos que experimentan una rápida eliminación in vivo, requieren, a menudo, una administración múltiple de fármaco, con objeto de lograr unos niveles terapéuticamente efectivos, en la sangre, a través de un período de tiempo significativo. Se encuentran también disponibles otros procedimientos, incluyendo las formulaciones y dispositivos de liberación sostenida. Los profármacos que se descomponen a través del tiempo, pueden también proporcionar un procedimiento para lograr unos niveles sostenidos de fármacos. De una forma general, esta propiedad, no ha sido posible, con los profármacos de fosf(on)atos conocidos, debido al hecho de que, o bien éstos experimentan una rápida hidrólisis in vivo (como por ejemplo, los ésteres de aciloxialquilos), o una conversión muy lenta (como por ejemplo, los profármacos de di-arilos).

Los fosf(on)atos cíclicos de la presente invención, son capaces de proporcionar un suministro sostenido del fármaco, proporcionando un suministro constante y uniforme del fármaco, a través del tiempo. Así, por ejemplo, la mayoría de los fosfatos, experimentan una desfosforilización in vivo, en un transcurso de tiempo de minutos, después de la administración sistemática, vía la acción de las fosfatasas de la presente invención, en la sangre. De una forma similar, los ésteres de aciloxialquilo de estos fosfatos, experimentan una rápida hidrólisis, mediatizada por estearasa, al fosfato, el cual, a continuación, se desfosforiliza. Algunos fármacos de la presente invención, pueden facilitar la un suministro prolongado del fármaco, debido al hecho de que, muchos de los presentes profármacos, se oxidan lentamente, con el transcurso del tiempo, a fosf(on)ato, en los hígados.

El suministro sostenido de los fármacos, se logra procediendo a seleccionar los profármacos de la fórmula I, los cuales se hidrolizan in vivo, a una tasa capaz de lograr unos niveles de fármaco, terapéuticamente efectivos, a través de un período de tiempo. La tasas de segmentación del fármaco, puede depender de una gran variedad de factores, incluyendo la tasa de oxidación de la p450, la cual es dependiente de ambos, los sustituyentes en la porción del fármaco y la estereoquímica de estos sustituyentes, y el fármaco en sí mismo. Adicionalmente, además, la producción sostenida del fármaco, dependerá, de la tasa de eliminación del intermediario generado después de la oxidación, y de la tasa de biodisponibilidad del profármaco, hacia el hígado, el cual es el sitio mayor de oxidación. La identificación del profármaco con las deseadas propiedades, se logra rápidamente, mediante el rastreo de los profármacos, en un ensayo que controla la tasa de producción del fármaco, en presencia de la enzima p450 mayor involucrada en el metabolismo, en presencia de microsomas del hígado, o en presencia de hepatocitos. Estos ensayos, se ilustran en los ejemplos G, D y L, respectivamente.

Se contempla el hecho de que, los profármacos de la presente invención, podrían combinarse, para incluir, por ejemplo, un profármaco que produzca el agente activo, rápidamente, para lograr, por ejemplo, un profármaco que produzca el agente activo, rápidamente, para lograr un nivel terapéutico, de una forma rápida, y otro profármaco que liberaría el agente activo, de una forma más lenta, a través del tiempo.

Los ejemplos de fármacos con diferentes tasas de segmentación, se muestran en el Ejemplo S. Tal y como se indica en este ejemplo, la tasa de liberación de un fármaco, depende de la estereoquímica del profármaco.

#### 5 Vida media farmacodinámica mejorada

La vida media farmacodinámica de un fármaco, puede extenderse, mediante la nueva metodología de los fármacos, como resultado de ambos, la capacidad de producir un fármaco, en un transcurso de tiempo sostenido y, en algunos casos, la vida media farmacocinética más larga, del producto. Ambas propiedades, pueden capacitar, individualmente, que se mantengan los niveles terapéuticos de los fármacos, durante un período de tiempo extendido, dando como resultado una mejora de la vida media farmacodinámica. La vida media farmacodinámica, puede extenderse, impidiendo las trayectorias del metabolismo o de eliminación, seguidas por el fármaco original. Para algunos fármacos, los profármacos de la presente invención, son capaces de obstaculizar las trayectorias de metabolismo o de eliminación, seguidas por el fármaco original y, así, de este modo, existir durante períodos de tiempo extendidos, en un animal.

Un ejemplo de la capacidad de una clase de profármacos, para obstaculizar las trayectorias del metabolismo asociadas con el fármaco original, se muestra en los profármacos de araAMP (30.1). En comparación con araAMP, 30.1, no muestra ara-hipoxantina ("araH"), el cual es el subproducto o producto secundario metabólico conocido de araA producido en, por ejemplo, el plasma y el tracto gastrointestinal, después de la administración oral o i.v. (Ejemplo O). La araAMP, por otro lado, se convierte rápidamente, y de una forma casi completa, en araH, la cual se produce mediante, en primer lugar, una desfosforilización a araA, vía fosfatasa, seguido de la desaminación de la base, vía adenosina desaminasa. La porción del profármaco, evita que acontezcan ambas, la desfosforilización y la desaminación, tal y como se muestran en los ejemplos A y C.

Una ruta común de eliminación de los fármacos de fosf(on)atos, es vía los riñones, y un transportador que reconozca los compuestos aniónicos. La eliminación completa de fármacos que contengan fosfonatos y fosfatos, de la circulación, acontece solamente minutos después de la administración de los fármacos (como por ejemplo, PMEAs). Los profármacos de la presente invención, enlentecen la eliminación del fármaco, mediante la eliminación de la carga negativa, hasta después de la oxidación y la hidrólisis en hígado y tejidos semejantes.

El profármaco de PMEAs 28.4, tiene como resultado unos altos niveles de difosfato PMEAs, en el hígado. Adicionalmente, además, una cantidad menor del fármaco original, se elimina vía los riñones (Ejemplos O y Q). Como contraste de ello, la PMEAs, el profármaco de bis-POM, de PMEAs, tiene como resultado unos altos niveles de PMEAs, en la orina. Así, de este modo, los profármacos de la presente invención, pueden mejorar la vida media farmacodinámica, procediendo a reducir la cantidad eliminada por los riñones.

Suministro selectivo mejorado, de agentes, al hígado y a tejidos semejantes

El suministro de un fármaco, al hígado, se desea que sea con una alta selectividad, con objeto de tratar las enfermedades del hígado, o enfermedades asociadas con las propiedades anormales del hígado (como por ejemplo, la diabetes, la hiperlipidemia), con unos mínimos efectos secundarios. Los esfuerzos para suministrar fármacos, al hígado, con una relativamente alta especificidad del órgano, se han centralizado, principalmente, en estrategias que involucran endocitosis mediada mediante receptores (RME). Los sistemas de transporte de RME, son comunes, para los macrófagos, hepatocitos, fibroplastos y reticulocitos normales [Wileman et al., *Biochem. J.* 232, 1-14 (1985)]. Las macromoléculas interiorizadas vía RME, incluyen a las asialoglicoproteínas, LDL, LDL, transferrina e insulina. Otra estrategia para el suministro de fármacos al hígado, utiliza coloides o liposomas, los cuales se encuentran ambos sujetos a fagocitosis mediante el macrófago (Kupffer cells in liver) y localizados en tejidos del sistema reticuloendotelial (como, por ejemplo, el hígado, el bazo y los huesos). De entre estas posibles propuestas de procedimiento, la mayor parte de la atención, se ha centralizado en el uso de conjugados de fármacos de glicoproteínas y oligosacáridos, como un procedimiento para el suministro específico a un órgano [Meijer, D.K.F. y van der Sluijs, P. *Pharm. Res.*, 6 105-118 (1989)]. Las glicoproteínas desialiladas naturales, como por ejemplo, el asialoorosomucoide y la asialofetuina, y las neoglicoproteínas, como por ejemplo, la albúmina manosilada y lactosilada, y los polisacáridos tales como el arabinogalactano, se han venido utilizando para suministrar fármacos, de una forma exitosa, al hígado.

Se han reportado conjugados de diversas clases de fármacos, incluyendo el fármaco antiviral araAMP. Así, por ejemplo, la araA-MP, se conjugada al suero de albúmina lactosaminada, era efectiva en el tratamiento de la hepatitis B, sin signos de neurotoxicidad [Fiume et al., *The Lancet* 13 (1988)]. Debido al hecho de que, la conjugación de fármacos a las proteínas del plasma, puede tener varias limitaciones, incluyendo la absorción mediante receptores secuestrantes, o no hepatocitos, la inmunogenicidad, la inestabilidad de la proteína a las condiciones de conjugación, y el metabolismo in vivo, los esfuerzos, se han centralizado en el uso de conjugados de oligosacáridos. Una propuesta de procedimiento prometedor, utiliza los conjugados de arabinogalactano. Según se ha reportado, el conjugado de araAMP, tiene una buena actividad en las marmotas de América, que portan el virus de la hepatitis. [Enriquez, P.M., Jung, C., Josephson, L. *Bioconj. Chem.* 6, 195-202 (1995)]. Las limitaciones, en las propuestas de

procedimiento descritas anteriormente, arriba, incluyen la capacidad de carga del fármaco, la complejidad de la fabricación, y la caracterización del conjugado, la infra-regulación, etc.

5 Los profármacos de la presente invención, eluden estas limitaciones, debido al hecho de que, éstos, representan modificaciones del bajo peso molecular, simples, del fármaco, los cual facilita el suministro selectivo del fármaco al hígado, en base a su sensibilidad a las abundantes enzimas del hígado. El mecanismo de la segmentación del profármaco, se identificó mediante los estudios mostrados en el Ejemplo 1. Tal y como se muestra en el Ejemplo A, los profármacos, son estables a la solución acuosa, a través de unos amplios márgenes del valor pH y, así, por lo tanto, éstos no experimentan un proceso de segmentación o división, para producir el fármaco original.

10 Adicionalmente, además, los profármacos, son estables a las estearasas y proteínas de las sangre (Ejemplo B y C). Como contraste al fármaco original, los profármacos, se segmentan rápidamente, en presencia de los microsomas del hígado, de las ratas (Ejemplo D) y humanos (Ejemplo E). El fármaco, se produce, también, en hepatocitos de ratas, aislados recientemente, en donde se detecta el fármaco original (Ejemplo I), o como un metabolito adicional, generado mediante la fosforilización del fármaco (Ejemplo K). Adicionalmente, además, cuando el fármaco original, es un inhibidor de FBPasa (a efectos ilustrativos, no perteneciente a la invención), la producción del fármaco, se soporta mediante la capacidad del profármaco, de dar como resultado una potente inhibición de gluconeogénesis (Ejemplos J y W).

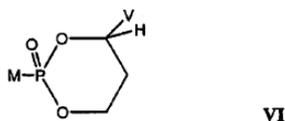
20 Se procedió a evaluar las posibles enzimas específicas involucradas en el procedimiento de segmentación, mediante la utilización de conocidos inhibidores del citocromo p450 (Ejemplo F). Los estudios, indicaban que, la isoenzima citocromo CYP3A4, es responsable, en base a la inhibición de cetoconazol de la formación del fármaco. Adicionalmente, además, la forma recombinante de la CYP3A4, mostró que catalizaba la segmentación de profármaco (Ejemplo G).

25 El análisis de la distribución de tejidos de la CYP3A4, indica el hecho de que, ésta, se expresa ampliamente en el hígado (DeWaziers et al., J. Pharm. Exp. Ther. 253: 387 (1990)). Adicionalmente, además, el análisis de homogeneizados de tejidos, en presencia de profármacos, indica el hecho de que, únicamente el homogeneizado del hígado, segmenta el profármaco. Los riñones, el cerebro, el corazón, el estómago, el bazo, los músculos, los pulmones y tests de ensayos, no mostraron ninguna segmentación apreciable del profármaco.

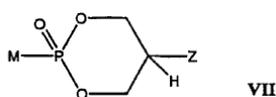
30 Se mostró también una evidencia de la especificidad del hígado, in vivo, después de ambas, la administración oral y la administración i.v. de los profármacos. La administración del profármaco de araAMP (30.1) por vía i.v., proporcionó unos niveles en el hígado, del fármaco bioactivo araATP, de un valor 2 – 5 veces mayor que el valor conseguido mediante una dosis equivalente de ambas, la araA ó la araAMP (Ejemplo O). Como contraste de ello, el profármaco, falló en producir cantidades detectables de bi-producto de araA, araH, el cual, según se reporta en la literatura especializada, se detectaba rápida y fácilmente, después de la administración de ambas, la araA y la araAMP (Ejemplo O). De una forma similar, el profármaco 30.1, lograba alcanzar unos altos niveles en el hígado, sin la producción del metabolito araH, después de la administración oral. Puesto que, estos profármacos, se segmentan mediante las abundantes enzimas en el hígado, la administración oral, puede facilitar incluso una alta especificidad, vía un primer efecto de paso. El ejemplo P, demuestra la especificidad del hígado, para el profármaco 28.4 de PMEAs, comparado con el PMEAs y el bisPOM de PMEAs (28.3)(Ejemplo Q). La administración de estos compuestos por v.i. condujo a la detección del metabolito de difosfato de PMEAs, en el hígado. Como contraste a ambos el PMEAs y el bisPOM PMEAs, el profármaco 28.4, no mostraba ningún PMEAs detectable, tanto en la sangre como en la orina, soportando su alto nivel de especificidad (Ejemplo Q).

45 El fármaco, era también detectable en el hígado, a continuación de la administración de los fármacos VI- VIII, los cuales se muestran abajo, abajo, a continuación.

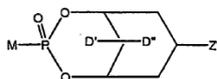
50 Los profármacos de la siguiente fórmula VI, son los que se prefieren, de una forma particular. (copiar figura 8



55 Los profármacos de las fórmulas VII y VIII, se muestran a título de ilustración.

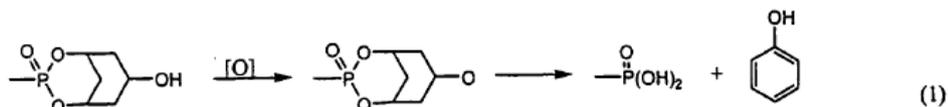


65

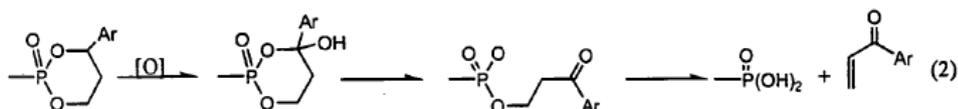


VIII

5 El mecanismo de segmentación, podría realizarse mediante los siguientes mecanismos. Una evidencia adicional para dichos mecanismos, viene indicada mediante el análisis de los subproductos de segmentación. Los profármacos de la fórmula VI, generan fenilvinilketonas, mientras que, los profármacos de la fórmula VIII, mostraban genera fenol (Ejemplo L).



(1)



(2)



(3)

A pesar del hecho de que, los ésteres de la presente invención, no se encuentran limitados mediante los mecanismos anteriores de arriba, de una forma general, cada éster, contiene un grupo o átomo, susceptible de oxidación microsomal (como por ejemplo, alcohol), protón de metina bencílica), el cual, a su vez, genera un intermediario, el cual se descompone al compuesto original, en solución acuosa, vía la  $\beta$ -eliminación del fosf(on)ato diácido.

#### Índice terapéutico incrementado

35 El profármaco de la presente invención, puede incrementar de una forma significativa el índice terapéutico ("IT") de ciertos fármacos. En muchos casos, el IT, es un resultado de la alta especificidad al hígado. Así, por ejemplo, se conoce que los AraA y araAMP, producen un significativo efectos laterales o secundarios sistemáticos y que, estos efectos secundarios, se encuentran asociados con una altos niveles en sangre del subproducto de araA, araH. Presumiblemente, los efectos secundarios, son resultado de las toxicidades de araH ó araA, en tejidos extrahepáticos (como por ejemplo, los nervios), los cuales producen, por ejemplo, las neuropatías asociadas con el fármaco, en el hombre (>40% de los pacientes que reciben araA). La administración de conjugados de araAMP a la albúmina de suero lactosaminada, conduce a una potente actividad anti-hepatitis, en el hombre, sin los efectos secundarios periféricos. Estudios de los conjugados, en ratas, mostraban el hecho de que, el factor de relación del nivel en el hígado / la sangre, para metabolitos de araA, en animales tratados con araA, con respecto al conjugado, había cambiado en un valor de aproximadamente 3 veces mayor, a cuyo efecto, si se hubiera encontrado un valor de cambio similar, en el hombre, sería aparentemente suficiente, como para eliminar el efecto secundario. Tal y como se indica en el ejemplo O, el profármaco 30.1, mostraba un substancial cambio en el factor de relación, en comparación con el araAMP.

50 En algunos casos, se han descrito profármacos de fosforamidatos que experimentan segmentación, mediante los microsomas del hígado. Estos fármacos, no obstante, no se utilizan para las enfermedades del hígado, y se cree que se difunden hacia fuera del hígado, después de la oxidación inicial, y a continuación, experimentan una lenta eliminación catalizada de base, en otros tejidos y células, para generar el agente biológicamente activo. Los profármacos descritos en esta invención, pueden diseñarse a medida, de tal forma que, la oxidación, pero, especialmente, la etapa de eliminación, son rápidas y, por lo tanto, acontecen primariamente en el hígado. Así, por ejemplo, la ciclofosfamida, después de la oxidación en el hígado, y antes de la reacción de  $\beta$ -eliminación, existe como una mezcla del compuesto hidroxilado, como el aldehído de anillo abierto. Únicamente este último compuesto, se convierte en al ácido fosfónico y acroleína. La conversión, es lenta, debido a la alta propensión del aldehído, a hidratar, éste experimenta una recristalización, o experimenta una oxidación adicional. De hecho, el aldehído, existe únicamente como un componente menor en solución (<5%). Los profármacos de la fórmula VI - VII, no recristalizan fácilmente, debido el hecho de que, el producto carbonilo, es una cetona, excepto cuando Z = CH<sub>2</sub>OR, en la fórmula VII. Las cetonas, no se hidratan en una gran extensión (<2%), ni éstas tampoco experimentan el mismo metabolismo, asociado con el aldehído.

La toxicidad renal, es una toxicidad común, asociada con ácidos fosfónicos. La toxicidad, resulta del transporte, por ejemplo, vía los transportadores de aniones orgánicos, del fármaco negativamente cargado, al interior de, por ejemplo, células tubulares, las cuales, a continuación, se acumulan en fármaco, a altas concentraciones, a menos de que exista un transporte igualmente eficiente del fármaco, hacia fuera de la célula, vía transportadores, sobre el lado basolateral. Se han reportado muchos ejemplos, en la literatura especializada, de ácidos fosfónicos nefrotóxicos, como por ejemplo, el PMEA y el HPMPA. El nuevo profármaco de PMEA, mostraba únicamente pequeñas cantidades de PMEA, en la orina, con relación a ambos, PMEA ó bisPOM PMEA, a unas dosis que lograban unos niveles similares de fármaco en el hígado (Ejemplos O y Q).

Otra toxicidad común asociada con fármacos de ácidos fosfónicos, es la toxicidad gastrointestinal, vía algunos casos de erosiones GI. Los profármacos de la presente invención, pueden reducir las toxicidades GI, especialmente, las toxicidades producidas mediante la acción directa del fármaco sobre el tracto GI, después de la administración oral, puesto que, la mayor proporción del fosfonato, no se revela, hasta después de la absorción y segmentación en el hígado.

Se encuentran también asociadas graves intoxicaciones, con casi todos los agentes anticancerígenos. En un esfuerzo para reducir estas toxicidades, durante el tratamiento de los cánceres de hígado primarios o secundarios, los fármacos, se administran, algunas veces, directamente al interior de la arteria portal (como por ejemplo, 5-FU y 5-FdUMP). La alta especificidad al hígado, de los profármacos de la presente invención, sugiere el hecho de que, los efectos secundarios sistémicos, se minimizarán, mediante la propuesta de procedimiento de los nuevos profármacos.

#### Profármacos no mutagénicos

Los profármacos de la presente invención, se generan mediante un mecanismo postulado, que involucra una oxidación inicial, seguida de una reacción de  $\beta$ -eliminación. En algunos casos, como por ejemplo, en el caso de ciertos profármacos de la fórmula VI h de la fórmula VII, el biproducto de la reacción, es un compuesto carbonilo,  $\alpha,\beta$ -insaturado, como por ejemplo, vinilfenilcetona, para profármacos, en donde,  $V = Ph, Z, W$  y  $W' = H$ . Los compuestos que reaccionan con nucleósidos, vía la adición de Michael, pueden conducir a ciertas toxicidades (así, por ejemplo, la acroleína, produce toxicidades en la vesícula) y actividad mutagénica. El grado al cual estas actividades limitan el uso de los compuestos de la fórmula VI, dependerá de la gravedad y de la toxicidad y de la enfermedad indicada.

Los profármacos que producen productos secundarios no mutagénicos, no tóxicos, son los que se prefieren, especialmente, para el tratamiento de las enfermedades crónicas. De una forma frecuente, se mostrado que un gran número de acrilatos, producen respuestas mutagénicas positivas, tal y como se indica mediante las aberraciones de cromosomas incrementada, y frecuencias de micronúcleos, en células del linfoma del ratón, cultivadas, L5179Y (Dearfield et al., *Mutagenesis* 4, 381-393 (1989)). Otros acrilatos, no obstante, son negativos, en este test de ensayo (J. Tox. Envir. Health, 34, 279-296 (1991)), así como en el test de Ames y el ensayo de CHO, el cual mide las mutaciones nuevamente inducidas, en el locus (lugar) de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (hprt) (*Mutagenesis* 6, 77-85 (1991)). La finilvinilcetona, carece de actividad teratogénica, en el embrión de la rata en cultivo, sugiriendo el hecho de que, está, puede no ser ni mutagénica, ni altamente tóxica (*Teratology* 39, 31-37 (1989)).

Puesto que, la mutagenicidad y la toxicidad, son propiedades que no son altamente predictibles, los profármacos no mutagénicos de la fórmula I, y sus bi-productos asociados, pueden identificarse rápidamente y fácilmente, procediendo a conducir ensayos in vitro y in vivo, los cuales son bien conocidos. Así, por ejemplo, pueden ensayarse compuestos, en tests de ensayo para no mamíferos, tales como los consistentes en el test de ensayo de Ames, un test de ensayo de fluctuación, en *Kl. pneumoniae*, un ensayo avanzado de mutación con *S. typhimurium*, un ensayo de pérdida de cromosomas en *Saccharomyces cerevisiae*, o un ensayo de recombinogenicidad D3, en *Saccharomyces cerevisiae*. Los compuestos, pueden también someterse a tests de ensayo, en ensayos de células de mamíferos, tal como el consistente en el ensayo de células del linfoma del ratón ((TK+/- heterocigotos de células del linfoma del ratón L5178Y), ensayos en células del ovario del hámster chino (como, por ejemplo, el ensayo de CHO/HGPRT), y un ensayo en líneas celulares del hígado del ratón (como, por ejemplo, RL1 ó RL4). Cada uno de estos ensayos, puede realizarse en presencia de activadores (como, por ejemplo, microsomas del hígado), los cuales pueden ser de una importancia particular, para estos profármacos. Mediante la realización de estos ensayos en presencia de de los microsomas del hígado, por ejemplo, el profármaco, produce productos tales como los consistentes en fenol ó vinilcetona. La mutagenicidad del producto secundario, se mide, bien ya sea directamente, o bien ya sea como un profármaco, en donde, los resultados, se comparan con el fármaco original, solo. Los ensayos realizados en líneas celulares del hígado, representan un aspecto preferido de la invención, puesto que, estas células, tienen unos altos niveles de glutatión, los cuales puede proteger a la célula, contra daños provocados por un receptor de Michael, así como unos altos niveles de enzimas intracelulares, utilizadas para compuestos desintoxicados. Así, por ejemplo, el hígado, contiene reductasas, las cuales, con algunos bi-productos, puede dar como resultado una reducción del carbonilo.

Se controlan una gran variedad de puntos finales, incluyendo el crecimiento celular, el tamaño de la colonia, las mutaciones genéticas, la formación de micronúcleos, la pérdida de cromosomas mitóticos, la síntesis de DNA no programada, el alargamiento del DNA, las roturas del DNA, las transformaciones morfológicas, y la actividad mitótica relativa.

5 Se conocen, asimismo, ensayos in vivo, los cuales valoran la mutagenicidad y la carcinogenicidad de los compuestos. Así, por ejemplo, un ensayo in vivo, de no mamíferos, es el ensayo letal recesivo vinculado al sexo de la *Drosophila*. Los ejemplos de ensayos in vivo de mamíferos, incluyen al ensayo citogénico de la médula de la rata, un ensayo embriológico de la rata, así como ensayos de teratología y carcinogenicidad.

10 Evitar la resistencia

La resistencia al fármaco, a continuación de un tratamiento prolongado, es un resultado común, para los fármacos anticancerosos y para los fármacos antivíricos utilizados para tratar la hepatitis. El mecanismo, para esta resistencia a los fármacos, se ha identificado, en muchos casos, e involucra a ambos, un transporte del fármaco disminuido, al interior de las células cancerígenas, una exportación incrementada del fármaco, un metabolismo incrementado del fármaco, y una conversión de precursor disminuida, hacia el fármaco activo. Muchas de estos fármacos utilizados para tratar estas enfermedades, son fármacos que se convierten al correspondiente trifosfato, el cual, a su vez, actúa como un terminador de la cadena del ADN, un inhibidor de DNA-polimerasa, o un inhibidor de transcriptasa inversa. En algunos casos, la resistencia al fármaco, proviene de un decrecimiento de la actividad de las enzimas responsables para la síntesis de un nucleósido mono-fosfato (como, por ejemplo, quinasas tales como la timidilato quinasa, o enzimas en la trayectoria de biosíntesis de 5-fluoro-2'-desoxi UMP). La administración del profármaco, genera el monofosfato, mediante una trayectoria diferente, evitando las trayectorias que provocan la resistencia del fármaco original. Así, de este modo, los profármacos de la presente invención, pueden lograr un efecto terapéutico, en la resistencia de las células al fármaco original

Tipos de fármacos progenitores

30 Varias clases de fármacos progenitores u originales, pueden beneficiarse de la metodología de profármacos de la presente invención. Los fármacos progenitores u originales de la forma OH, los cuales se fosforilizan, para convertirse en el fármaco biológicamente activo, y que son apropiados para su uso en la metodología de profármacos de la presente invención, son los siguientes: araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavirina, penciclovir, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)-oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 2'-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica, Citaleño, Oxetanocina A, Oxetanocina G, Ciclobut A, Ciclobut G, fluorodesoxiuridina, dFdC, araC, bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-araA, 5-FdUMP, Coformicina, 2'-desoxicoformicina, PMEa, PMEDAP, HPMPC, HPMPA, FPMPA, y PMPA, ácido fosfonofórmico, ACV, GCV, Penciclovir, y (R)-9-(3,4-dihidroxi butilguanina).

40 Los fármacos antivíricos MH preferidos, incluyen a:

araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina);  
 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina (Zidovudina);  
 45 d4T; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (Estavudina);  
 ddA; 2',3'-didesoxiadenosina;  
 ddC; 2',3'-didesoxicidina (Zalcitabina);  
 3TC; (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (Lamivudina);  
 1-b-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirina);  
 50 PMEa; 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (Adefovir);  
 HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)adenina;  
 ACV; 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina (Aciclovir);  
 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina (Penciclovir);  
 5-il-carbocíclico 2'-desoxiguanosina (BMS200,475); y  
 55 Ácido fosfonofórmico (Foscarnet).

Los fármacos antivíricos más preferidos, incluyen a:

araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina);  
 60 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina (Zidovudina);  
 d4T; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (Estavudina);  
 3TC; (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (Lamivudina);  
 1-b-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirina);  
 PMEa; 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (Adefovir);  
 65 ACV; 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina (Aciclovir);

9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina (Penciclovir); y  
5-il-carbocíclico 2'-desoxiguanosina (BMS200,475).

Los agentes anticancerígenos preferidos, incluyen:

5 dFdC; 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina);  
araC; arabinosilcitosina (citarabina);  
F-ara-A ; 2-fluoroarabinosiladenosina (fludarabina); y  
10 CdA ; 2-clorodesoxiadenosina (cladribina).

15 Los fármacos que contienen una porción de ácido fosfónico (C-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>), son también fármacos originales (progenitores), los cuales se utilizan de una forma ventajosa en la presente invención. Estos fármacos, son biológicamente activos, tanto en la forma MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, como en la forma MP<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, como en la forma NO<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>. Los ácidos fosfónicos que son también apropiados para esta estrategia de suministro de profármacos, incluyen a los inhibidores de proteasa, los cuales son de utilidad, por ejemplo, como agentes antihipertensivos, como agentes anticancerígenos, o como agentes antiinflamatorios. La nueva metodología de profármacos, puede aplicarse a los inhibidores de NEP (DeLambert et al. J. Med. Chem. 37:498 (1994)), inhibidores de ACE, inhibidores de enzimas de conversión de la endotelina, inhibidores de nucleósido fosfatasas de Purina, inhibidores de metaloproteasas involucradas en metástasis de tumores e inhibidores de colagenasa (Bird et al., J. Med. Chem. 37, 158-169 (1994)).  
20 Adicionalmente, además, los ácidos fosfónicos de utilidad como antagonistas de NMDA, y los cuales son de utilidad para tratar una gran cantidad de condiciones, incluyendo a la apoplejía, el trauma cerebral, el dolor, o la epilepsia. Otros ácidos fosfónicos que podrían beneficiarse de las estrategias de profármacos, son los ácidos fosfónicos que se reportan por parte de la firma Squibb, los cuales inhiben la escualeno sintasa, los que se reportan por parte de la firma Hoechst, como siendo inmunomoduladores, los que se reportan por parte de la firma Merck, como siendo antidepresivos, los que se reportan por parte de la firma Marion Merren Dow, como siendo inmunosupresores, vía la inhibición de la purina nucleósido fosforilasa, antiviricos (como por ejemplo, del HIV), reportados por parte de Bristol-Myers Squibb, Gilead. Ciertos antibióticos, podrían ser apropiados, especialmente, los antibióticos tales como los consistentes en los inhibidores de D-alanina racemasa, y la fosfomicina, y los análogos asociados.

30 Los compuestos que se facilitan a continuación, y sus análogos, pueden utilizarse para la metodología de profármacos de la presente invención.

Inhibidores de NEP

35 Ácido (S)-3-[N-[2-[(fosfonometil)amino]-3-(4-bifenilil)propionil]amino]propiónico, trabajo presentado por DeLombaert et al en J Med Chem. 18 Febrero de 1994;37(4):498-511

Inhibidores de colagenasa

40 N-metil-amida de la N,[N-((R)-1-fosfonopropil(-S)-leucil)-(-S)-fenilalanina, trabajo presentado por Bird et al. en J Med Chem en fecha 7 de Enero de 1994; 37(1):158-69

Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

45 (IR)-1-(N-(N-acetil-L-soleucil)-L-tirosil)amino-2-(4-hidroxifenil)etil-1-fosfónico, trabajo presentado por Hirayama et al. en Int J Pept Protein Res, en Julio de 1991; 38(1):20-4.

Inhibidor de endotelina

50 GS 26303, trabajo presentado por DeLombaert et al. en Biochem Biophys Res Commun, en fecha 14 de Octubre de 1994; 204(1):407-12

55 Ácido (S, S)-3-ciclohexil-2-[[5-(2, 4-difluorofenil)-2-[(fosfonometil)amino]pent-4-inoil]amino]propiónico, trabajo presentado por Wallace et al. J Med Chem, en fecha 23 de Abril de 1988; 41(9):1513-23

Ácido (S,S)-2-[[5-(2-fluorofenil)-2-[(fosfonometil)amino]pent-4-inoil]amino]-4-metilpentanóico

Antagonistas de NMDA/AMPA

60 N-fosfonoalquil-5-aminometilquinoxalin-2,3-dionas, según éstas de describen en Bioorg Med Chem Lett. del 18 de Enero de 1999; 9(2):249-54

65 Ácido 3-(2-carboxipiperazin-4-il)-1-propenil-1-fosfónico, trabajo presentado por Bepalov et al. en Eur J Pharmacol, en fecha 26 de Junio de 1998; 351(3):299-305

Ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-til]fosfónico D,L-(E)-2-amino-4-[3H]-propil-5-fosfono-3-pentanóico, ácido 6,7-dicloro-2(1H)-oxoquinolino-3- fosfónico, trabajo presentado por Desos et al en J Med Chem. en fecha 5 de Enero de 1996; 39(1):197-206.

5 Ácido cis-4-(fosfonometil)piperidin-2-carboxílico (CGS 19755)

Inhibidores de purina nucleósido fosforilasa

10 Ácido [7-(2-amino-1,6-dihidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-1,1-difluoroheptil] y [4-(5-amino-6,7-dihidro-7-oxo-3H-1,2,3,-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il)butil]fosfónico.

Ácido[[[5-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)pentil]fosfinico]metil]fosfónico, trabajo presentado por Kelly et al. en J Med Chem, en fecha 17 de Marzo de 1995; 38(6):1005-14

15 Ácido (2-[2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]-fenil]etenil)fosfónico, trabajo presentado por Weibel et al en Biochem Pharmacol. en fecha 19 de Julio de 1994; 48(2):245-52.

9-(3,3-Dimetil-5-fosfonopentil)guanina, trabajo presentado por Guida et al. en J Med Chem, en fecha 15 de Abril de 1994; 37(8):1109-14.

20

Inhibidores de alanina racemasa

Ácido DL-(1-amino-2-propenil)fosfónico, trabajo presentado por Vo-Quang et al. en J Med Chem, en Abril de 1986; 29(4):579-81

25

Inhibidores de escualeno sintasa

Ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-1,1-bisfosfónico, trabajo presentado por Amin et al. en Arzneimittelforschung, en Agosto de 1996; 46(8):759-62.

30

Tratamiento del cáncer

La estrategia de profármacos en la presente invención, abarca varias características, las cuales se utilizan, de una forma ventajosa, en terapias contra el cáncer. Muchos de los fármacos anticancerígenos conocidos, son nucleósidos, los cuales experimentan fosforilización al monofosfato y, en muchos casos, al trifosfato. La estrategia de profármacos, puede ser efectiva en el tratamiento del cáncer de hígado, debido al hecho de que, el fármaco, se segmenta mediante las abundantes enzimas del hígado, las cuales sugieren el hecho de que se obtendrá, como resultado, un mayor TI, puesto que se encuentra presente mucho menos fármaco en la sangre y, así, por lo tanto, disponible para producir efectos secundarios, vía la distribución a otros tejidos. Con estos fármacos, el monofosfato generado después de la segmentación del profármaco, se convierte rápidamente en trifosfato, el cual, a su vez, provoca la terminación de la cadena de DNA, la inhibición de la DNA-polimerasa, etc. La estrategia de profármacos, capacita, también, el evitar los bien conocidos mecanismos de resistencia, incluyendo los mecanismos involucrados en la producción, la exportación y el metabolismo del monofosfato. Los ejemplos de candidatos preferidos, los cuales son específicamente susceptibles de poderse aportar a la estrategia, incluyen, por ejemplo, a los dFdC, araC, F-araA, y CdA.

35

40

45

Algunos profármacos, pueden tener como resultado algo de acumulación del monofosfato en las células. Ciertos monofosfatos, son de utilidad en el tratamiento de cánceres, como por ejemplo, los monofosfatos que son potentes inhibidores del timidilato sintasa. Algunos inhibidores de TS, según se reporta, son moderadamente efectivos en el tratamiento de los cánceres de hígado. Así, por ejemplo, son efectivos los 5-FU y 5-FdUMP. Estos fármacos, no obstante, se infestan mediante la resistencia al fármaco, y algunos graves efectos secundarios. con objeto de evitar éstos últimos, los análogos de 5-FU, se suministran, a menudo, vía la arteria portal, con objeto de lograr el nivel más alto posible en el hígado. La resistencia al fármaco, es también muy común. Correspondientemente en concordancia, el 5-FdUMP y los análogos asociados, son dianas apropiadas, para la estrategia de los profármacos.

50

60

65

Tratamiento de infecciones víricas:

Los fármacos que son de utilidad para tratar los virus que infectan el hígado, y provocan un daño al hígado, como por ejemplo, las cepas de virus de la hepatitis, exhiben unas propiedades similares a la de los fármacos de nucleósidos anticancerígenos, en términos de eficacia, de efectos secundarios y de resistencia. Los profármacos de fármacos, tales como los araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavirina, penciclovir, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 2'-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica, Citaleno, Oxetanocina A, Oxetanocina G, Ciclobut A, Ciclobut G, fluorodesoxiuridina, dFdC, araC,

bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-araA, 5-FdUMP, Coformicina, 2'-desoxicoformicina, PMEA, PMEDAP, HPMP, HPMPA, FPMPA, y PMPA, serían así, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de la hepatitis. En algunos casos, los fármacos, se objetivan ya como diana, para la hepatitis (como por ejemplo, los araA, 3TC, FIAU, BMS 200.975). Los profármacos de estos compuestos, podría intensificar la eficacia, incrementar el índice terapéutico, mejorar la vida media farmacodinámica y / o evitar la resistencia al fármaco. Los profármacos de otros agentes utilizados para tratar las infecciones víricas distintas de la hepatitis, pueden también convertirse en útiles, mediante la administración de los profármacos de esta invención puesto que, la resistencia, se suministrará con el monofosfato (por ejemplo, HSV). A menudo, éstos requieren una fosforilización al monofosfato, mediante una quinasa vírica, la cual no se encuentra presente en todos los virus ni en las células de mamíferos. El monofosfato, se convierte en el trifosfato biológicamente activo, mediante quinasas de mamíferos. Correspondientemente en concordancia, el suministro del monofosfato, utilizando este clan de profármacos, facilita el tratamiento de la hepatitis, mediante los fármacos normalmente utilizados para tratar otras infecciones víricas.

Se prefieren los siguientes fármacos antivíricos:

araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina);  
 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina (Zidovudina);  
 d4T; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (Estavudina);  
 ddA; 2'3'-didesoxiadenosina;  
 ddC; 2'3'-didesoxicitidina (Zalcitabina);  
 3TC; (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (Lamivudina);  
 1-b-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirina);  
 PMEA; 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (Adefovir);  
 HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)adenina;  
 ACV; 9-(2-hidroxietoximetil)guanina (Aciclovir);  
 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina (Penciclovir);  
 2-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica (BMS200.475); y  
 Ácido fosfonofórmico (Foscarnet).

Se prefieren más, los siguientes fármacos antivíricos:

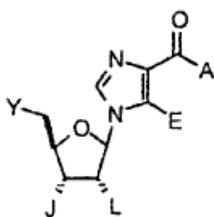
araA; 9-b-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina);  
 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina (Zidovudina);  
 d4T; 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (Estavudina);  
 3TC; (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (Lamivudina);  
 1-b-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirina);  
 PMEA; 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (Adefovir);  
 ACV; 9-(2-hidroxietoximetil)guanina (Aciclovir);  
 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina (Penciclovir); y  
 2'-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica (BMS200.475).

Tratamiento de la diabetes (sólo a afectos de ilustración, no formando parte de la invención)

Se han descrito una gran variedad de ácidos fosfónicos, los cuales son de utilidad en la inhibición de la enzima fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa) y el flujo a través de la trayectoria que utiliza la actividad FBPasa, a saber, la gluconeogénesis. La inhibición de la gluconeogénesis, tiene como resultado un significativo descenso de la glucosa en sangre, en animales diabéticos. Tal y como sucede con otros ácidos fosfónicos, estos compuestos, son escasamente biodisponibles, oralmente, y exhiben unas cortas vidas medias en el plasma. Los profármacos de los compuestos de las siguientes clases estructurales, se segmentan, mediante el citocromo p450 CYP3A4, los microsomas del hígado de la rata y humanos, y los hepatocitos de la rata. Los profármacos, exhiben una biodisponibilidad oral intensificada, y unos buenos niveles del fármaco en el hígado.

Los compuestos de fosfatos y fosfonatos pueden ser inhibidores de la actividad FBPasa, de una forma preferible, con unos valores de IC50 de aproximadamente 10 mM en la enzima del hígado humano, o son otros compuestos con una actividad biológica tal que, éstos son de utilidad en la prevención y en el tratamiento de enfermedades o condiciones tales como, por ejemplo, la infecciones víricas, el cáncer, la hiperlipidemia, la fibrosis del hígado, e infecciones parasitarias tales como la malaria. Los ésteres, incrementan la biodisponibilidad oral del compuesto original (progenitor) y, de una forma preferible, logra una biodisponibilidad oral mayor de un porcentaje del 5%.

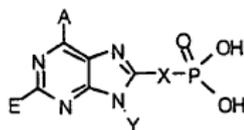
Los compuestos que exhiben una actividad reductora de la glucosa, in vivo, y se unen al sitio AMP de la FBPasa, como el correspondiente 5'-mono-fosfato, son compuestos representados por la fórmula A, en donde, Y, es hidroxilo, aciloxi ó alcóxicarboniloxi; E, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, amino ó halógeno;



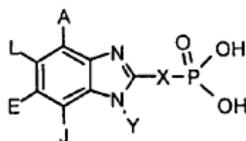
A

L y J, se seleccionan, independientemente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, o cuando se toman conjuntamente, forman un anillo cíclico inferior, que contiene por lo menos un oxígeno; y A se selecciona de entre el grupo consistente en amino y alquilamino inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

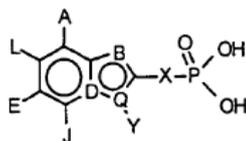
Los fosfonatos que contienen una purina, bencimidazol, indol ó imidazopiridina, se unen también, al sitio AMP de FBPasa y reducen la glucosa, en modelos de animales diabéticos. Patentes internacionales WO 98/39344, WO 98/39343, y WO 98/39342. Estos compuestos, se representan mediante las fórmulas B - D. Profármacos de estos compuestos, se consideran de un uso potencial, en el suministro oral.



B



C



D

Los ésteres dados a conocer en la invención, se convierten en el fosf(on)ato original, en células y en tejidos, especialmente, hepatocitos e hígado, tal y como se indica mediante mediciones de los metabolitos del fármaco, intracelulares, en hepatocitos, mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo I, y mediante la inhibición de la producción de glucosa, mediante hepatocitos de la rata, cuando  $M-PO_3^{2-}$ , es un inhibidor de FBPasa (Ejemplo J).

#### 50 Tratamiento de la hiperlipidemia

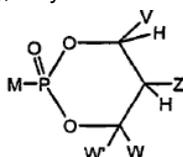
Se conoce el hecho de que, los ácidos fosfónicos, producen un efecto antihiperlipidémico en los animales. La actividad antihiperlipidémica, se encuentra asociada con la inhibición de escualeno sintasa. Los fármacos, exhiben una escasa biodisponibilidad oral. Así, por ejemplo, el BMS 188494, exhibía una biodisponibilidad oral <2%, en los roedores. El diéster de bisPOM, proporcionaba una modesta mejora. El ácido de 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-1,1-fosfónico y el BMS 187745 son inhibidores de escualeno sintetasa preferidos, para su uso en la presente invención.

#### 60 Tratamiento de la fibrosis del hígado:

Se informa como una gran variedad de compuestos, como siendo de utilidad en el tratamiento de la fibrosis del hígado, los cuales son también compuestos apropiados para la estrategia de profármacos descritos en esta invención. Así, por ejemplo, la N-metilamida de N,[N-(CR)-1-fosfonopropil(1-(S)-lencil]- (S)-fenilalanina, se describió como que inhibe la colagenasa (Bird et al. J. Med. Chem. 37:158-169 (1994)).

Compuestos preferidos

Los compuestos de la invención son profármacos cíclicos de diésteres de 1,3-propano, de 6 miembros, de ciertos fosfatos, fosfonatos y fosforoamidatos (M-PO<sub>3</sub>-), tal y como se representan mediante la Fórmula I:



en donde,:

V se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

W y W' se seleccionan independientemente de entre el grupo el grupo consistente en -H, alquilo, aralquilo, alicíclico, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, 1-alqueno, 1-alquino, y -R<sup>9</sup>;

Z, se selecciona de entre el grupo consistente en -CHR<sup>2</sup>OH, -CHR<sup>2</sup>OC(O)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)OR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(O)SR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -CHR<sup>2</sup>N<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>arilo, -CH(aril)OH, -CH(CH=CR<sup>2</sup>)OH, -CH(C≡CR<sup>2</sup>)OH, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, -OCO<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SCOR<sup>3</sup>, -SCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NH-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>2</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup>, es un R<sup>3</sup> ó -H;

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico; y

R<sup>9</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, aralquilo, y alicíclico;

p, es un número entero de 2 a 3; y

M, se selecciona de entre el grupo, el cual, unido a PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, P<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, ó P<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>, es biológicamente activo in vivo, y el cual se encuentra unido al fósforo, en la fórmula I; vía un átomo de carbono, oxígeno, ó nitrógeno; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones, procedimiento de uso, y reivindicaciones de los fármacos más efectos, se prefieren las composiciones que siguen a continuación.

De una forma general, los sustituyentes preferidos, V, Z, W, y W' de la fórmula I, se eligen de tal forma que, éstos, exhiban una o más de las siguientes propiedades:

(1) mejoran la reacción de oxidación, puesto que, esta reacción, es probablemente la etapa determinante del grado total (de reacción) y así, por lo tanto, ésta debe competir con el proceso de eliminación del fármaco.

2) el profármaco, es estable en solución acuosa, y en presencia de otras enzimas no p-450.

3) el profármaco, no se encuentra cargado de un alto peso molecular, puesto que, ambas propiedades, pueden limitar la biodisponibilidad oral, así como la penetración celular;

4) fomentan la reacción de β-eliminación, a continuación de la oxidación inicial, vía una o más de las siguientes propiedades:

a) fallo en el reciclado después de la apertura del anillo;

b) experimentan una hidratación covalente limitada;

c) fomentan la β-eliminación, mediante la asistencia en la abstracción protónica;

d) impiden o dificultan la reacción de adición que forma aductos estables, como por ejemplo, tiotes, al producto hidroxilado o adición nucleofílica al carbonilo generado después de la apertura del anillo; y

e) limitan el metabolismo de los intermediarios de reacción (como por ejemplo, cetona de apertura de anillo);

5) conducen a un subproducto no tóxico, con una o más de las siguientes características:

a) no mutagénico;

b) escaso receptor de Michael;

c) grupos donantes de electrones, para una polarización de doble enlace;

d) grupos W que bloquean estéricamente la adición nucleofílica de β-carbono;

e) grupos Z, que eliminan el doble enlace, después de la reacción de eliminación, bien ya sea mediante reautopolimerización, o bien ya sea (enol->ceto) o bien ya sea mediante hidrólisis (como, por ejemplo, enamina).

f) grupos X, los cuales forman un anillo estable, vía reacción de Michael

g) grupos que intensifican la detoxificación del subproducto, mediante una o más de las siguientes características:

(i) se confinan al hígado, y

(ii) se hacen susceptibles a las reacciones de detoxificación (como, por ejemplo, reducción de cetonas): y

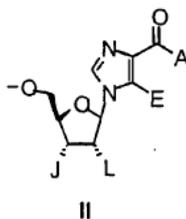
(6) son capaces de generar un producto farmacológicamente activo.

Los grupos alquilo apropiados, incluyen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos arilo apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos aralquilo apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 2 a aproximadamente 21 átomos de carbono. Los grupos aciloxi apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alquileno apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alicíclico apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, de una forma preferible, independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Los grupos heteroalíclicos apropiados, incluyen a los grupos que tienen de 2 a aproximadamente veinte átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, de una forma preferible, seleccionados, de una forma independiente, de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo, y azufre.

En un aspecto preferido, M, se encuentra unida al fósforo, en la fórmula I, vía un átomo de oxígeno. De una forma preferible, M, es un nucleósido. De una forma preferible, M, se encuentra unida, vía un átomo de oxígeno, el cual es un grupo hidroxilo primario, o un grupo ribofuranosilo, o un grupo arabinofuranosilo. En otro aspecto, es preferible, el que M, se encuentre unido a un oxígeno, en un hidroxilo, sobre un azúcar acrílico, que se prefiere cuando, tal tipo de MH, es ACV, GCV, 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina, ó (R)-9-(3,4-dihidroxitil)guanina.

De una forma general, se prefiere el hecho de que, cuando M, se encuentra unida, vía un oxígeno, el citado oxígeno, se encuentra en un grupo hidroxilo primario. En tal caso, se prefiere el hecho de que, MH sea araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavirina, penciclovir, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 2'-desoxiguanosina 5-il-carbocíclica, Citaleno, Oxetanocin A, Oxetanocin G, Ciclobut A, Ciclobut G, flubrodexoxiuridina, dFdC, araC, bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-araA, 5-FdUMP, Cofornicina, ó 2'-desoxicofornicina.

Otro grupo preferido de compuestos, con M unida vía oxígeno, son M, como un compuesto de la fórmula II:



en donde,

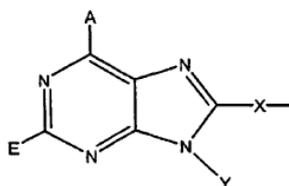
E, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, amino ó halógeno;

L y J se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, alcóxicarbonilo, o cuando se toman conjuntamente, forman un anillo cíclico inferior, que contiene por lo menos un oxígeno; y

A, se selecciona de entre el grupo consistente en amino y alquilamino inferior; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, M, se encuentra unida al fósforo, en la fórmula I, vía un átomo de carbono. En tales tipos de compuestos, de una forma preferible,  $M-PO_3^{2-}$  es ácido fosfonofórmico o ácido fosfonoacético.

Para los compuestos en donde, M, se encuentra unida, vía un átomo de carbono, se prefiere, también, cuando M es un compuesto de la fórmula III:



en donde,

A se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $NHSO_2R^f$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ , halógeno, alquilo inferior,  $-CON(R^4)_2$ , guanidina, amidina, -H, y perhaloalquilo;

5 E, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, halógeno, alquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, -CN, y  $-NR^7_2$ ;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(carboxil), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a alquilo cíclico, heterocíclico, y arilo;

10 Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituido; o conjuntamente con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

15  $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

$R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

20  $R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

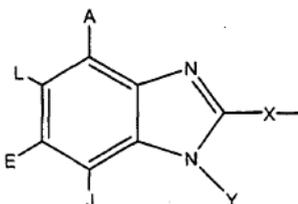
$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , o tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

$R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

25  $R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo,  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-OR^3$ ; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Para los compuestos, en donde, M, se encuentra unida vía un átomo de carbono, se prefiere, también, cuando M es un compuesto de la fórmula IV:

30



35

40 en donde:

A, E, y L se seleccionan de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO_2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-COR^{11}$ ,  $-SO_2R^3$ , guanidina, amidina,  $-NHSO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^4_2$ , -CN, sulfóxido, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , y alicíclico inferior, o tomadas conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomadas conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomadas conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

45

J, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO_2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-C(O)R^{11}$ , -CN, sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;

50

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxil), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o tomados conjuntamente con Y, forman un grupo cíclico incluyendo, a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

55

Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos; o tomada conjuntamente, con X, forma un grupo cíclico incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

60

$R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

$R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

65

$R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , ó tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

$R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

$R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH,  $-NH_2$  y  $-OR^9$ ; y

5 profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; con la condición de que:

a) cuando X es alquilo ó alqueno, entonces, A es  $-NR^8_2$ ;

b) X, no sea alquilamina y alquilaminoalquilo, cuando una porción alquilo, se encuentra sustituida con ésteres y ácidos fosfónicos; y

c) A, L, E, J, Y, y X, tomados conjuntamente, pueden sólo formar 0 – 2 grupos cíclicos.

10 Los grupos A, L, y E preferidos, incluyen a -H,  $-NR^8_2$ ,  $-NO_2$ , hidroxil, alquilaminocarbonilo, halógeno,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ , perhaloalquilo inferior, y alquilo  $C_1-C_5$ , o tomados conjuntamente, E y J forman un grupo cíclico. Dicho grupo cíclico, puede ser aromático, alquilo cíclico, ó heteroalquilo cíclico, y pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos aromáticos preferidos, incluyen a la tiazolidina. Los grupos A, L y E, particularmente preferidos, son  $-NR^8_2$ , -H, hidroxil, halógeno, alcoxi inferior, perhaloalquilo inferior, y alquilo inferior.

Los grupos A preferidos, incluyen a  $-NR^8_2$ , -H, halógeno, perhaloalquilo inferior, y alquilo inferior.

Los grupos L y E preferidos, incluyen a -H, alcoxi inferior, alquilo inferior, y halógeno.

20 Los grupos J preferidos, incluyen a -H, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior,  $-NR^8_2$ ,  $R^8_2N$ -alquilo inferior, haloalquilo inferior, perhaloalquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo inferior, heterocíclico, y alicíclico, o conjuntamente con Y, forman un grupo cíclico. Tal tipo de grupo cíclico, puede ser aromático, alquilo cíclico, ó heterocíclico, y pueden encontrarse opcionalmente sustituido. Los grupos J particularmente preferidos, incluyen a -H, halógeno, y alquilo inferior, hidroxialquilo inferior,  $-NR^8_2$ ,  $R^8_2N$ -alquilo inferior, haloalquilo inferior, alqueno inferior, alicíclico, y arilo. Se prefieren, de una forma especial, los alicíclico y alquilo inferior.

30 Los grupos X preferidos, incluyen a alquilo, alquino, arilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquil(OH), y alquil(sulfonato). Se prefieren, de una forma particular, el heteroarilo, alquilaminocarbonilo, 1,1-dihaloalquilo, alquil(sulfonato), y alcoxialquilo. Se prefieren también, de una forma particular, el heteroarilo, alquilaminocarbonilo, y alcoxialquilo. Se prefieren, de una forma especial, los metilaminocarbonilo, metoximetilo, y furanilo.

35 En un aspecto preferido, X no se encuentra sustituido con un ácido ó éster fosfónico. En otro aspecto preferido, cuando A, se encuentra sustituida con un ácido ó éster fosfónico, entonces, A, es  $-N(R^8)_2$  e, Y, no es -H. En otro aspecto preferido, cuando X es arilo ó alquilarilo, estos grupos, no se encuentran enlazados a 1,4, mediante un anillo aromático de 6 miembros.

40 Los grupos Y preferidos, incluyen a -H, alquilo, aralquilo, arilo, y alicíclico, encontrándose todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos. Se prefieren, de una forma particular, alquilo inferior, y alicíclico.

Los grupos  $R^4$  y  $R^7$  grupos preferidos, incluyen a -H, y alquilo inferior.

45 En un aspecto preferido, A, L, y E son, de una forma independiente, -H, alquilo inferior, hidroxil, halógeno, alcoxi inferior, perhaloalquilo inferior, y  $-NR^8_2$ ; X, es arilo, alcoxialquilo, alquilo, alquiltio, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquil(hidroxil), alquil(sulfonato), alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino; y cada  $R^4$  y  $R^7$  es, de una forma independiente, -H, y alquilo inferior. Se prefieren, de una forma particular, aquéllos compuestos, en donde, A, L, y E son, de una forma independiente, -H, alquilo inferior, halógeno, y  $-NR^8_2$ ; J es -H, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo,  $R^8_2N$ -alquilo, alquilo inferior, arilo inferior, heterocíclico, y alicíclico, o conjuntamente con Y, forman un grupo cíclico; y X, es heteroarilo, alquilaminocarbonilo, 1,1-dihaloalquilo, y alcoxialquilo. Se prefieren, de una forma especial, aquéllos compuestos, en donde, A, es -H,  $-NH_2$ , -F, y  $-CH_3$ , L, es -H, -F,  $-OCH_3$ , -Cl, y  $-CH_3$ , E, es -H y -Cl, J, es -H, halo, hidroxialquilo  $C_1-C_5$ , haloalquilo  $C_1-C_5$ ,  $R^8_2N$ -alquilo  $C_1-C_5$ , alicíclico  $C_1-C_5$ , y alquilo  $C_1-C_5$ , X, es  $-CH_2OCH_2-$ , y 2,5-furanilo, e Y, es alquilo inferior. Los compuestos mayormente preferidos, son los siguientes compuestos, y sus sales, y los profármacos y sus sales, en donde:

1) A es  $-NH_2$ , L es -F, E es -H, J es -H, Y es isobutilo, y X es 2,5-furanilo;

2) A, L, y J son -H, E es -Cl, Y es isobutilo, y X es 2,5-furanilo;

3) A es  $-NH_2$ , L es -F, E y J son -H, Y es ciclopropilmetilo, y X es 2,5-furanilo;

60 4) A es  $-NH_2$ , L es -F, E es -H, J es etilo, Y es isobutilo, y X es 2,5-furanilo;

5) A es  $-CH_3$ , L es -Cl, E y J son -H, Y es isobutilo, y X es 2,5-furanilo;

6) A es  $-NH_2$ , L es -F, E es -H, J es -Cl, Y es isobutilo, y X es 2,5-furanilo;

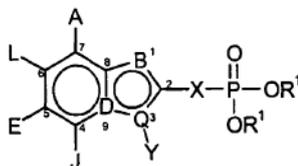
7) A es  $-NH_2$ , L es -F, E es -H, J es -Br, Y es isobutilo, y X es  $-CH_2OCH_2-$ ; y

8) A, L, E, y J son  $-CH_3$ , Y es ciclopropilmetilo, y X es 2,5-furanilo.

65

Se prefieren, también, de una forma especial, los compuestos en donde, A es -NH<sub>2</sub>, L es -F, E es -H, J es bromopropilo, bromobutilo, clorobutilo, ciclopropilo, hidroxipropilo, ó N,N-dimetilaminopropilo, y X es 2,5-furanilo.

Los compuestos de indol y de 9-azaindol de la fórmula V, representan otro aspecto preferido:



B, se selecciona de entre el grupo consistente en -NH-, -N= y -CH=;

D, se selecciona de entre el grupo consistente en



y



Q, se selecciona de entre el grupo consistente en -C= y -N- con la condición de que, cuando B es -NH, entonces, Q, es -C=, y D, es



cuando B es -CH=, entonces, Q es



y D es -C=, cuando B es -N=, entonces, D, es



y Q, es -C=;

A, E, y L, se seleccionan de entre el grupo consistente en -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, halo, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, guanidina, amidina, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -CN, sulfóxido, perhaloalilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, y alicíclico inferior, o tomadas conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomadas conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomadas conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

J, se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, halo, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxilo), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o tomados conjuntamente, con Y, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialtrilo, -C(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, y -OR<sup>3</sup>, encontrándose todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituidos; o tomados conjuntamente, con X, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

Los grupos A, L, y E preferidos, incluyen a -H, -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, hidroxilo, halógeno, -OR<sup>7</sup>, alquilaminocarbonilo, -SR<sup>7</sup>, perhaloalquilo inferior, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o tomadas conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico. Tal tipo de grupo cíclico puede ser aromático o alquilo cíclico, y puede encontrarse opcionalmente sustituido. Los grupos aromáticos

apropiados incluyen al tiazol. Los grupos A, L y E preferidos, son  $-NR^8_2$ , -H, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, perhaloalquilo inferior, y alquilo inferior.

Los grupos A preferidos, incluyen a  $-NR^8_2$ , alquilo inferior, -H, halógeno, y perhaloalquilo inferior.

5 Los grupos L y E preferidos, incluyen a -H, alcoxi inferior, alquilo inferior, y halógeno.

Los grupos J preferidos, incluyen a -H, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior,  $-NR^8_2$ ,  $R^8_2N$ -alquilo inferior, haloalquilo inferior, perhaloalquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior, arilo inferior, heterocíclico, y alicíclico, o conjuntamente con Y, forman un grupo cíclico. Tal tipo de grupo cíclico, puede ser aromático o alquilo cíclico, y pueden encontrarse opcionalmente sustituidos. Los grupos J particularmente preferidos, son los grupos -H, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior,  $-NR^8_2$ ,  $R^8_2N$ -alquilo inferior, haloalquilo inferior, alqueno inferior, alicíclico, y arilo.

15 Los grupos X preferidos, incluyen a alquilo, alquilo, alcoxialquilo, alquilo, arilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquil(OH), y alquil(sulfonato). Se prefieren, de una forma particular, los 1,1-dihaloalquilo, alquil(sulfonato), alquilaminocarbonilo, alcoxialquilo, y heteroarilo. Tales tipos de compuestos, los cuales se prefieren, de una forma especial, son los heteroarilo, alquilaminocarbonilo, y alcoxialquilo. Los mayormente preferidos, son los metilaminocarbonilo, metoximetilo, y furanilo.

20 En un aspecto preferido, X no es (alquil  $C_2-C_3$ )aminocarbonilo.

En un aspecto preferido, cuando X es alquilo y alqueno sustituido con un ácido ó éster fosfónico, entonces, A es  $-N(R^8)_2$ , e Y, no es -H. En otro aspecto preferido, X, no se encuentra sustituido con un ácido ó éster fosfónico.

25 Los grupos Y preferidos, incluyen a -H, alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico, pudiéndose encontrar, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos. Los grupos Y particularmente preferidos, incluyen a alquilo inferior, y alicíclico. Los grupos  $R^4$  y  $R^7$  preferidos, incluyen a -H, y alquilo inferior.

30 En un aspecto preferido, B, es NH, D, es

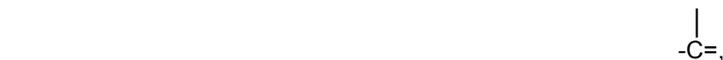


35 y Q, es  $-C=$ . En otro aspecto preferido, B, es  $-N=$ , D, es



40 y Q, es  $-C=$ .

En otro aspecto preferido, A, L, y E son, de una forma independiente,  $-NR^8_2$ , alquilo inferior, perhaloalquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, -OH, ó -H, X, es arilo, alcoxialquilo, alquilo, alquilo, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquil(hidroxilo), alquil(sulfonato), alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino, y cada  $R^4$  y  $R^7$  es, de una forma independiente, -H, ó alquilo inferior. Son particularmente preferidos, aquéllos compuestos, en donde, A, L, y E son, de una forma independiente, -H, alquilo inferior, halógeno, y  $-NR^8_2$ ; J es -H, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo,  $-R^8_2N$ -alquilo, alquilo inferior, arilo inferior, heterocíclico, y alicíclico, o conjuntamente con Y, forman un grupo cíclico; y X, es heteroarilo, alquilaminocarbonilo, 1,1-dihaloalquilo, y alcoxialquilo. Se prefieren, de una forma especial, aquéllos compuestos en donde, A es -H,  $-NH_2$ , -F, ó  $-CH_3$ , L, es -H, -F,  $-OCH_3$ , ó  $-CH_3$ , E, es -H, ó Cl, J, es -H, halo, hidroxialquilo  $C_1-C_5$ , haloalquilo  $C_1-C_5$ ,  $R^8_2N$ -alquilo  $C_1-C_5$ , alicíclico  $C_1-C_5$  ó alquilo  $C_1-C_5$ , X, es  $-CH_2OCH_2-$  ó 2,5-furanilo; e, Y, es alquilo inferior. Se prefieren aquéllos compuestos, en donde, B, es NH, D, es



55 y Q, es  $-C=$ , ó en donde, B, es  $-N=$ , D, es



60 y Q, es  $-C=$ .

Se prefieren, mayormente, los compuestos en donde:

- 1) A, es -NH<sub>2</sub>, L, es -F, E, es -H, J, es -H, Y, es isobutilo, y X, es 2,5-furanilo;  
 2) A, es -NH<sub>2</sub>, L, es -F, E, es -H, J, es -Cl, Y, es isobutilo, y X, es 2,5-furanilo.  
 3) A, es -H, L, es -H, E, es -Cl, J, es -H, B, es -NH, D, es

5



Q es -C=, e Y, es isobutilo; y

- 4) A, es -CH<sub>3</sub>, L, es -H, E, es -H, J, es -H, B, es -N=, D, es

10



Q es -C=, e Y, es isobutilo.

15

Se prefieren, de una forma particular, aquéllos compuestos, en donde, R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Otro aspecto especialmente preferido, lo representan aquéllos compuestos, en donde, A, L, y E, son -H, alquilo inferior, halógeno, ó -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, J es -H, halógeno, alquilo inferior, arilo inferior, heterocíclico, ó alicíclico, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, y X, es heteroarilo, alquilaminocarbonilo, ó alcoxialquilo.

20

Para los compuestos en donde, M, se encuentra unida vía un átomo de carbono se prefiere, también, cuando MH, se selecciona de entre el grupo consistente en PMEPA, PMEDAP, HPMPA, HPMPA, FPMPA, y PMPA.

25

En otro aspecto preferido, MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, MP<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, ó MP<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>, es de utilidad para el tratamiento de enfermedades del hígado. De una forma preferible, tal tipo de enfermedad del hígado, se selecciona de entre el grupo consistente en cáncer, fibrosis y malaria. Es más preferible, cuando se tratan dichas enfermedades, que los MH, MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, MP<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup> ó MP<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>, sean un agente antivírico ó anticanceroso.

30

De una forma preferible, las enfermedades metabólicas para los que los MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, MP<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, ó MP<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup> son de utilidad, son la diabetes, la aterosclerosis, y la obesidad.

En otro aspecto, se prefiere, cuando el producto bioquímico final, se selecciona de entre el grupo consistente en glucosa, colesterol, ácidos grasos, y triglicéridos. Se prefiere más, cuando los MH ó MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup> es una proteína quinasa o activador activado con AMP.

35

En otro aspecto, es preferible, cuando, cuando M -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, es un compuesto que inhibe la FBPasa del hígado humano. Es más preferible, cuando tal tipo de inhibidor de FBPasa, inhibe la FBPsa del hígado humano, con un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 10 µM. se prefieren más, tales tipos de FBPasa, en donde, M, es un grupo T-X, en donde,

40

T, se selecciona de entre el grupo consistente en bencimidazol, indol, purina, y 9-azaindol, conteniendo, cada uno de ellos, por lo menos un sustituyente;

X, se encuentra unida a las posiciones 2, 2, 8, y 2, de tales tipos de grupos T, respectivamente; y

45

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquil(carboxilo), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos.

50

En los compuestos de la fórmula I, V, se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido.

Es también especialmente preferible, cuando V, se selecciona de entre el grupo consistente en heteroarilo y heteroarilo sustituido.

55

Es mayormente preferible, cuando dicho heteroarilo, es 4-piridilo.

Se prefiere, también, cuando, conjuntamente, V y Z, se encuentran conectados vía 3-5 átomos, para formar un grupo cíclico, que contiene, opcionalmente, un 1 heteroátomo, el cual se encuentra fusionado a un grupo arilo, en la posición beta y gamma.

60

En un aspecto, los grupos preferidos, incluyen a los grupos -CHR<sup>2</sup>OH, -CH<sub>2</sub>OCOR<sup>3</sup>, y -CH<sub>2</sub>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>.

65

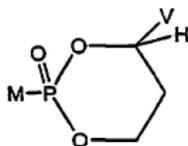
En otro aspecto, los grupos Z preferidos, incluyen a los -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -CHR<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, -OCOR<sup>2</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -

SCOR<sup>3</sup>, -SCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>2</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>2</sup>. Los grupos Z más preferidos, incluyen a los -OR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>2</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>2</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>2</sup>.

Los grupos Z mayormente preferidos, incluyen a los -OR<sup>2</sup>, -H, -OCOR<sup>2</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, y -NHCOR<sup>2</sup>.

Los grupos W y W' preferidos, incluyen a los H, R<sup>3</sup>, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y arilo sustituido. De una forma preferible, W y W', son el mismo grupo. Es más preferible, cuando W y W' son H.

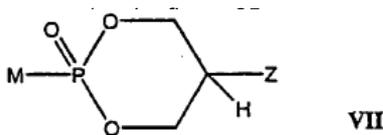
En un aspecto, se prefieren los profármacos de la fórmula VI:



en donde,

los grupos V, de la fórmula VI, son arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. Los grupos arilo y arilo sustituido, particularmente preferidos, incluyen a fenilo y fenilo sustituido. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos, incluyen a grupos heteroarilo insustituídos y sustituidos, monocíclicos. Se prefieren, de una forma especial, los piridilo y 3-bromopiridilo.

Los profármacos de la fórmula VII, y los cuales se muestran a título ilustrativo, son:



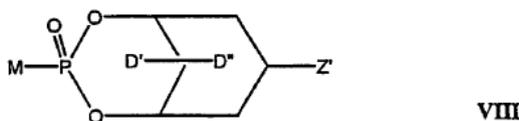
en donde,

Z, se selecciona de entre el grupo consistente en:

- CHR<sup>2</sup>OH, -CHR<sup>2</sup>OCOR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(O)SR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)OR<sup>3</sup>, -SR<sup>2</sup>, y -CH<sub>2</sub>arilo. Los grupos más representativos, incluyen a -CHR<sup>2</sup>OH, -CHR<sup>2</sup>OC(O)R<sup>3</sup>, y -CHR<sup>2</sup>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>.

En los compuestos de la fórmula VII, M, puede encontrarse unido al fósforo, vía un átomo de carbono o de oxígeno.

Los profármacos de la fórmula VIII son :

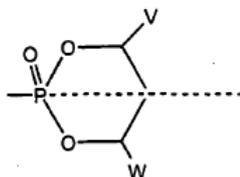


en donde,

Z', se selecciona de entre el grupo consistente en -OH, -OC(O)R<sup>3</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, y -OC(O)SR<sup>3</sup>;

D' y D'', se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en -H, alquilo, OR<sup>2</sup>, -OH, y -OC(O)R<sup>3</sup>; con la condición de que, por lo menos una de las D' y D'', sean -H.

En una forma preferida de presentación, W' y Z son -H, W y V son ambas el mismo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, ó heteroarilo sustituido, de tal forma que, la porción de profármaco:



tenga un plano de simetría

En otra forma preferida de presentación, W y W', son H, V se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y Z se selecciona de entre el grupo consistente en -H, OR<sup>2</sup>, y -NHCOR<sup>2</sup>.

5 Se prefieren más, aquéllos compuestos en donde, Z, es -H. De una forma preferible, dicho compuesto, tiene M, unida vía oxígeno. Los mayormente preferidos, son aquéllos compuestos, en donde, el oxígeno, se encuentra situado en un grupo hidroxilo primario.

10 Son más preferibles, asimismo, aquéllos compuestos, en donde, V, es fenilo o fenilo sustituido. Los mayormente preferidos, son aquéllos compuestos, en donde, el citado oxígeno, se encuentra situado en un grupo hidroxilo primario.

De una forma preferible, tales tipos de compuestos tienen M unida vía oxígeno.

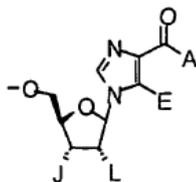
15 Son también más preferibles, aquéllos compuestos, en donde, V, es un heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno. De una forma preferible, dichos compuestos tienen M unida vía oxígeno. Se prefieren, mayormente, aquéllos compuestos, en donde, el citado oxígeno, se encuentra situado en un grupo hidroxilo primario. Se prefieren, de una forma especial, aquéllos compuestos, en donde, V, es 4-piridilo. In estos compuestos se prefiere, también, cuando MH se selecciona de entre el grupo consistente en araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavirina, penciclovir, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 2'-desoxiguanosina 5-il-carboxílica, Citaleno, Oxetanocin A, Oxetanocin G, Ciclobut A, Ciclobut G, fluorodesoxiuridina, dFdC, araC, bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-ara-A, 5-FdUMP, coformicina, y 2'-desoxicoformicina. Se prefieren, de una forma particular, aquéllos compuestos, en donde, V, se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo y 4-piridilo y, MH, se selecciona de entre el grupo consistente en ribavirina, AZT, penciclovir, araA, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, ddl, ddA, ddC, y F-araA.

30 Se prefiere, también, cuando MH se selecciona de entre el grupo consistente en ACV, GCV, 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina, y (R)-9-(3,4-dihidroxiutil)guanina.

35 Cuando W' y W son H, V es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, ó heteroarilo sustituido, y Z es H, OR<sup>2</sup>, ó -NHCOR<sup>2</sup>, se prefiere, también, cuando M, se encuentra unida al fósforo, vía un átomo de carbono. Se prefieren aquéllos compuestos, en donde, MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en ácido fosfonofórmico, y ácido fosfonoacético. Se prefiere, también, cuando MH se selecciona de entre el grupo consistente en PMEA, PMEDAP, HPMPA, HPMPA, FPMPA, y PMPA.

En estos compuestos, se prefiere, también, cuando M se selecciona de entre el grupo consistente en:

40



45

II

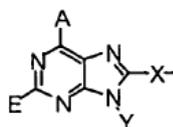
en donde,

50 E, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, amino ó halógeno;  
L y J, se seleccionan, independientemente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, alcóxicarbonilo, o cuando, tomadas conjuntamente, forman un anillo cíclico inferior, que contiene por lo menos un oxígeno; y

55 A, se selecciona de entre el grupo consistente en amino y alquilamino inferior; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto preferido, estos compuestos, en donde, M, se selecciona de entre el grupo consistente en:

60



65

III

en donde,

A, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $NHSO_2R^3$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ , halógeno, alquilo inferior,  $-CON(R^4)_2$ , guanidina, amidina, -H, y perhaloalquilo;

5 E, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, halógeno, alquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, -CN, y  $-NR^7_2$ ;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(carboxilo), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con Y, forma un grupo

10 cíclico, incluyendo a alquilo cíclico, heterocíclico, y arilo;  
Y se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo

15 cíclico, y heterocíclico;  
 $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

$R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

20  $R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

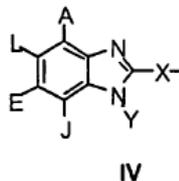
$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , ó tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

$R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

25  $R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH,  $-NH_2$  y  $-OR^3$ ; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto preferido, aquéllos compuestos en donde, M, es un compuesto de la fórmula IV:

30



35

en donde:

40 A, E, y L, se seleccionan de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO^2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-COR^{11}$ ,  $-SO_2R^3$ , guanidina, amidina,  $-NHSO_2R^3$ ,  $-SO_2NR^4_2$ , -CN, sulfóxido, perhaloacilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , y alicíclico inferior, o tomados conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

45 J, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO_2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-C(O)R^{11}$ , -CN, sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxilo), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, aminocarbonilamino, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituido; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

50 Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos; o tomado conjuntamente, con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

$R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

60  $R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

$R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , o tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

65  $R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

R<sup>11</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH, -NH<sub>2</sub> y -OR<sup>3</sup>; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; con la condición de que:

a) cuando X es alquiló ó alqueno, entonces, A es -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>;

5 b) X, no sea alquilamina y alquilaminoalquilo, cuando, una porción alquilo, se encuentra sustituida con ésteres y ácidos fosfónicos; y

c) A, L, E, J, Y, y X, conjuntamente, pueden solamente formar 0-2 grupos cíclicos.

De una forma preferible, la biodisponibilidad oral, es de por lo menos un porcentaje del 5%. De una forma más preferible, la biodisponibilidad oral, es de por lo menos un porcentaje del 10%.

10 Los compuestos A preferidos, incluyen a -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, alquilo inferior, perhaloalquilo inferior, alcoxi inferior, y halógeno. Son particularmente preferidos, los -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, y halógeno. Es especialmente preferido, el -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>. El mayormente preferido, es el -NH<sub>2</sub>.

15 Los grupos E preferidos, incluyen a -H, halógeno, perhaloalquilo inferior, -CN, alquilo inferior, alcoxi inferior, y alquiltio inferior. Los grupos E particularmente preferidos, incluyen a -H, -SMe, -Et, y -Cl. Son especialmente preferidos, -H y -SCH<sub>3</sub>.

20 Los grupos X preferidos, incluyen a alquilamino, alquilo, alquinilo, alcoxialquilo, alquiltio, arilo, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, heteroarilo, alquilcarbonilamino, y alquilaminocarbonilo. Se prefiere, de una forma particular, alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre halógeno, fosfonato, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, y -OH. Se prefieren, de una forma particular, los alquilaminocarbonilo, alcoxialquilo; y heteroarilo. Los grupos alcoxialquilo preferidos, incluyen al metoximetilo. Los grupos heteroarilo preferidos, incluyen a furanilo, opcionalmente sustituido.

25 Los grupos Y preferidos, incluyen a aralquilo, alicíclico, alquilo, y arilo, pudiéndose encontrar, todos ellos opcionalmente sustituidos. Se prefiere, de una forma particular, el alquilo inferior. Los grupos Y particularmente preferidos, incluyen a (2-naftil)metilo, ciclohexiletilo, feniletilo, nonilo, ciclohexilpropilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilfenilo, (2-metil)propilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclopentilo, (1-imidazolil)propilo, 2-etoxibencilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 1-cloro-2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-(espiro-3,3-dimetilciclohex-4-enil)propilo, y 1-metilneopentilo. Se prefieren, especialmente, el neopentilo y el isobutilo.

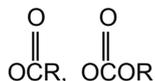
Los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> preferidos, son -H, y alquilo inferior. Se prefieren, de una forma particular, -H, y metilo.

35 En otro aspecto preferido, A es -NR<sup>8</sup><sub>2</sub> ó halógeno, E es -H, halógeno, -CN, alquilo inferior, perhaloalquilo inferior, alcoxi inferior, ó alquiltio inferior, X es alquilamino, alquilo, alcoxialquilo, alquinilo, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, alquil(OH), alquil(sulfonato), alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquiltio, arilo, ó heteroarilo, y R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es -H ó alquilo inferior. Se prefieren, de una forma particular, aquéllos compuestos, en donde, Y, es aralquilo, arilo, alicíclico, ó alquilo.

40 En otro aspecto preferido, A es -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, E es -H, Cl, ó metiltio, y X es furanilo opcionalmente sustituido furanilo, ó alcoxialquilo. Se prefieren, de una forma particular, aquéllos compuestos, en donde, A es -NH<sub>2</sub>, X, es 2,5-furanilo, ó metoximetilo, e Y es alquilo inferior. Los compuestos mayormente preferidos, son aquéllos compuestos, en donde, E es H, X es 2,5-furanilo, e Y es neopentilo; aquéllos, en donde, E, es -SCH<sup>3</sup>, X es 2,5-furanilo, e Y es isobutilo; y aquéllos en donde, E es -H, X es 2,5-furanilo, e Y es 1-(3-cloro-2,2-dimetil)-propilo.

45 En un aspecto, los compuestos de la fórmula VI, de una forma preferible, tienen un grupo Z, el cual es H, alquilo, alicíclico, hidroxi, alcoxi,

50



55 amino ó NHCOR. Se prefieren aquéllos grupos, en los cuales, Z reduce la propensión del subproducto vinilarilcetona, a experimentar reacciones de Michael. Los grupos Z preferidos, son grupos que donan electrones al grupo vinilo, los cual es una estrategia conocida para reducir la propensión de los compuestos α,β-insaturados, a experimentar una adición de Michael. Así, por ejemplo, un grupo metilo, en una posición similar, en la acrilamida, tiene como resultado una mutación no mutagénica, mientras que, el análogo de vinilo insustituido, es altamente mutagénico. Otros grupos, podrían servir para una función similar, como por ejemplo, Z=OR, NHAc, etc. Otros grupos, podrían también prevenir o evitar la adición de Michael, especialmente, aquéllos grupos que tienen como resultado la eliminación del doble enlace, enteramente, tales como Z = OH, OR', NH<sub>2</sub>, los cuales experimentarán rápidamente una reautomerización, después de la reacción de eliminación. Ciertos grupos W y W', son también ventajosos, en este rol interpretativo, debido al hecho de que, el grupo o grupos, dificultan o impiden la reacción al β-carbono ó desestabilizar el producto. Otro grupo Z preferido, es aquél que contiene un grupo neofílico, capaz de

65

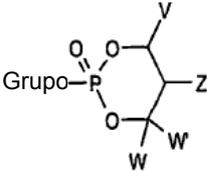
añadirse al doble enlace  $\alpha,\beta$ -insaturados, después de la reacción de eliminación, a saber  $(CH_2)_p-SH$  ó  $(CH_2)_nOH$ , en donde, p, es 2 ó 3.

5 La oxidación de p450, puede ser sensible a la estequiometría, la cual puede ser tanto en el fósforo, como en el carbono que porta el grupo aromático. El profármaco de la presente invención, tiene dos formas isoméricas, entorno al fósforo. Se prefiere la estequiometría que permite ambas, la reacción de oxidación y la reacción de eliminación. Se prefiere la estequiometría cis. Como contraste de ello, la reacción, es relativamente insensible al grupo M, debido al hecho de que, acontece segmentación, con un variedad de fosfonatos, fosfatos y fosforamidatos. Correspondientemente en concordancia, el grupo M, representa un grupo, el cual, como parte de un compuesto de 10 la fórmula I, facilita la generación de un compuesto biológicamente activo, in vivo, vía conversión al correspondiente  $M-PO^{3=}$ . El átomo en M, unido al fósforo, puede ser O, C ó N. El fármaco activo, puede ser  $M-PO^{3=}$  ó un metabolito de  $M-PO^{3=}$ , tal como el trifosfato, de utilidad para el tratamiento de enfermedades, en las cuales, el hígado, es órgano diana, incluyendo a cáncer del hígado, fibrosis del hígado, y la malaria. Adicionalmente, además, el  $M-PO^{3=}$ , puede ser de utilizado en el tratamiento de enfermedades, en donde, la diana, se encuentra fuera del hígado, pero es accesible al fosf(on)ato. 15

Los grupos M preferidos, son grupos, en donde, M, es un nucleósido y, el fosfato, se encentra unido a un hidroxilo, de una forma preferible, un hidroxilo primario, en un azúcar, o análogo del azúcar. Los grupos especialmente preferidos, incluyen a araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavirina, penciclovir, 5- 20 fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 2'-desoxiguanosina 5-il-carboxílica, Citaleno, Oxetanocina A, Oxetanocina G, Ciclobut A, Ciclobut G, fluorodesoxiuridina, dFdC, araC, bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-araA, 5-FdUMP, Coformicina, 2'-desoxicoformicina, PMEa, PMEDAP, HPMPc, 25 HPMPA, FPMPA, y PMPA. Otros grupos M preferidos, incluyen a los ácidos fosfónicos, de utilidad en el tratamiento de infecciones víricas, fibrosis del hígado, como por ejemplo, inhibidores de colagenasa, tal y como se reporta por parte de Bird et al., en J. Med. Chem. 37, 158-169 (1994), infecciones parasíticas, enfermedades responsables de la inhibición de metaloproteasas (como, por ejemplo, hipertensión, hígado, cáncer), e hiperlipidemia.

30 Los compuestos de la fórmula VIII, se utilizan únicamente a título informativo, y éstos, no forman parte de la invención, y pueden utilizar un grupo Z', el cual es capaz de experimentar una reacción oxidante, y el cual proporcione un intermediario inestable, el cual, vía reacciones de eliminación, se descomponga en el correspondiente  $M-PO^{3=}$ . Los grupos Z' preferidos, es OH. Los grupos D y D' son, de una forma preferible, hidrógeno, alquilo, hidroxilo, y  $-OR^2$ ,  $-CCOR^3$ , pero, por lo menos una de las D ó D', debe ser H.

35 Se prefieren las siguientes porciones de profármacos

		V	Z	W	W'
3-furanilo	H		H	H	
3-tienilo	H		H	H	
3-piridilo	H		H	H	
2-pirimidilo	H		H	H	
4-pirimidillo	H		H	H	

ES 2 401 070 T3

2-tiazolilo	H	H	H
5-tiazolilo	H	H	H
4-oxazolilo	H	H	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
5-oxazolilo	H	H	H
2-pirazinilo	H	H	H
2-triazinilo	H	H	H
2-pirrolilo	H	H	H
3-pirrolilo	H	H	H
2-imidazolilo	H	H	H
4-imidazolilo	H	H	H
3-isotiazolilo	H	H	H
4-isotiazolilo	H	H	H
5-tiazolilo	H	H	H
3-isoxazolilo	H	H	H
4-isoxazolilo	H	H	H
4-triazolilo	H	H	H
3-piridazilnilo	H	H	H
4-piridazinilo	H	H	H
2-quinoninilo	H	H	H

2-indolilo	H	H	H
3-indolilo	H	H	H
4-indolilo	H	H	H

(Continuación tabla)

5

V	Z	W	W'
2-benzofuranilo	H	H	H
3-benzofuranilo	H	H	H
2-bencimidazolilo	H	H	H
2-benzotiazolilo	H	H	H
2-purinilo	H	H	H
2-quinonilo	H	H	H
2-bromofenilo	H	H	H
3-bromofenilo	H	H	H
4-bromofenilo	H	H	H
3-clorofenilo	H	H	H
2-metilfenilo	H	H	H
3-metilfenilo	H	H	H
4-metilfenilo	H	H	H
2-acetoxifenilo	H	H	H
3-acetoxifenilo	H	H	H
4-acetoxifenilo	H	H	H

ES 2 401 070 T3

2-carbometoxifenilo	H	H	H
3-carbometoxifenilo	H	H	H
4-carbometoxifenilo	H	H	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
2-dimetilaminocarbonil-fenilo	H	H	H
3-dimetilaminocarbonil-fenilo	H	H	H
4-dimetilaminocarbonil-fenilo	H	H	H
2,4-dibromofenilo	H	H	H
3,5-dibromofenilo	H	H	H
2-metoxi-3-bromofenilo	H	H	H
3-bromo-4-acetoxifenilo	H	H	H
2-metil-3-bromofenilo	H	H	H
2-bromo-4-piridilo	H	H	H
3-bromo-4-piridilo	H	H	H
2-metil-4-piridilo	H	H	H
3-metil-4-piridilo	H	H	H
2-carboximetoxi-4-piridilo	H	H	H
3-carboximetoxi-4-piridilo	H	H	H
4-bromo-2-piridilo	H	H	H
6-bromo-2-piridilo	H	H	H

ES 2 401 070 T3

2,6-bromo-4-piridilo	H	H	H
2,6-metil-6-bromo-4-piridilo	H	H	H
fenilo	dimetilamino	H	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
fenilo	metoxi	H	H
fenilo	2-hidroxietilo	H	H
fenilo	2-metiltioetilo	H	H
fenilo	hidroxi	H	H
fenilo	acetoxi	H	H
fenilo	metilo	H	H
4-piridilo	dimetilamino	H	H
4-piridilo	metoxi	H	H
4-piridilo	2-hidroxietilo	H	H
4-piridilo	2-metiltioetilo	H	H
4-piridilo	hidroxi	H	H
4-piridilo	acetoxi	H	H
4-piridilo	metilo	H	H
3-bromofenilo	dimetilamino	H	H
3-bromofenilo	metoxi	H	H
3-bromofenilo	2-hidroxietilo	H	H

ES 2 401 070 T3

3-bromofenilo	2-metiltioeilo	H	H
3-bromofenilo	hidroxi	H	H
3-bromofenilo	acetoxi	H	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
3-bromofenilo	metilo	H	H
2-tiazolilo	dimetilamino	H	H
2-tiazolilo	metoxi	H	H
2-tiazolilo	2-hidroxiético	H	H
2-tiazolilo	2-metiltioético	H	H
2-tiazolilo	hidroxi	H	H
2-tiazolilo	acetoxi	H	H
2-tiazolilo	metilo	H	H
2-oxazolilo	dimetilamino	H	H
2-oxazolilo	metoxi	H	H
2-oxazolilo	2-hidroxiético	H	H
2-oxazolilo	2-metiltioético	H	H
2-oxazolilo	hidroxi	H	H
2-oxazolilo	acetoxi	H	H
2-oxazolilo	metilo	H	H
fenilo	H	fenilo	H

ES 2 401 070 T3

2-piridilo	H	2-piridilo	H
4-piridilo	H	4-piridilo	H
2-oxazolilo	H	4-oxazolilo	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
4-tiazolilo	H	4-tiazolilo	H
3-bromofenilo	H	3-bromofenilo	H
fenilo	H	metilo	H
2-piridilo	H	metilo	H
4-piridilo	H	metilo	H
4-oxazolilo	H	metilo	H
4-tiazolilo	H	metilo	H
3-bromofenilo	H	metilo	H
fenilo	H	metilo	H
2-piridilo	H	metilo	H
4-piridilo	H	metilo	H
4-oxazolilo	H	metilo	H
4-tiazolilo	H	metilo	H
3-bromofenilo	H	metilo	H
H mostrado a título de ilustración	tiometilcarboniloximetilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	metiltiocarboniloximetilenilo	H	H

ES 2 401 070 T3

H mostrado a título de ilustración	tert-butilcarboniloximetilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	metiltio	H	H
H mostrado a título de ilustración	metilsulfono	H	H

(Continuación tabla)

V	Z	W	W'
H mostrado a título de ilustración	metilcarboniltio	H	H
H mostrado a título de ilustración	metoxicarboniltio	H	H
H mostrado a título de ilustración	azidometiltio	H	H
H mostrado a título de ilustración	fenilaminometilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	fenilmetilaminometilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	4-metoxibencilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	3-carbometoxbencilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	4-piridinmetilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	2-piridinmetilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	4-tiazometilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	4-oxazolmetilenilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	1(hidroxi)alilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	1(hidroxi)propargilo	H	H
H mostrado a título de ilustración	1(hidroxibencilo)	H	H
H mostrado a título de ilustración	1(hidroxi)piridinmetilamino	H	H
V"fenil-2-oxo"2**		H	H

$V''CH_2CH_2CH_2CH(OH)''Z''$	H	H
** Sitios de union para un ciclo formado entre las variables indicadas		

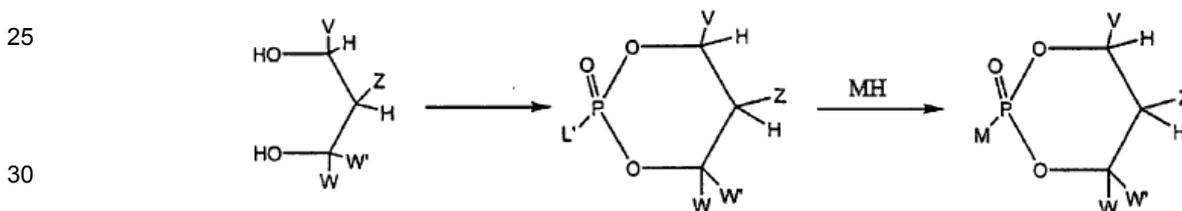
## 5 SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

La síntesis de los compuestos, incluye: I). síntesis de los profármacos de la presente invención; (II) síntesis de los 1,3-dioles sustituidos, a título de ilustración; y III). Síntesis de inhibidores de FBPasa.

### 10 I) SÍNTESIS DE LOS PROFÁRMACOS:

Los siguientes procedimientos para la preparación de profármacos, ilustran la los procedimientos generales utilizados para preparar los profármacos de la invención, los cuales se aplican a todos los profármacos que contienen fosfatos, fosfonatos y fosforamidatos. Los profármacos, pueden introducirse en diferentes etapas de la síntesis de un fármaco. De la forma más frecuente, éstos de preparan en la última etapa, debido a la sensibilidad general de estos grupos, a varias condiciones de reacción. Los profármacos óptimamente puros que contienen un isómero individual, en el centro de fósforo, pueden prepararse tanto mediante la separación de los diastereómeros, mediante una combinación de cromatografía de columna y / o cristalización, como mediante síntesis enantioselectiva de intermediarios de fosf(on)atos, activados, quirales.

Los preparación de los profármacos, se organiza, adicionalmente, en 1) síntesis vía intermediarios de P(V) activados; 2) síntesis de intermediarios de (P(III)), activado; 3) síntesis de diácidos de fosf(on)atos; y 4), procedimientos diversos.



#### 1.1 Síntesis vía intermediario de P(V) activado.

##### 35 1.1.a. Síntesis de intermediarios de P(V) activados

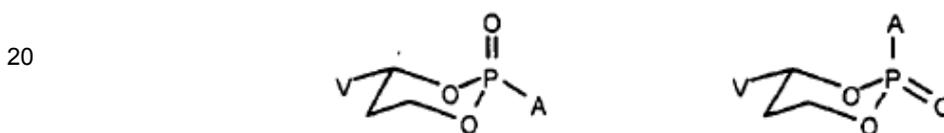
De una forma general, los ésteres de fosf(on)atos, se preparan mediante el acoplamiento de la amina ó alcohol MH, con el correspondiente precursor de fosfonato activado, por ejemplo. La adición de clorofosfonato (L'-cloro) a 5'-hidroxi de nucleósido, es bien conocido, para la preparación de monoésteres fosfatos de nucleósidos. El precursor activado, puede prepararse mediante varios procedimientos, los cuales se conocen bien. Los clorofosfonatos de utilidad para la síntesis de los profármacos, se preparan a partir de 1,3-propanol sustituido (Wissner, et al, J. Med Chem., 1992, 35, 1650). Los Clorofosfonato, se preparan mediante la oxidación de los correspondientes clorofosfolanos (Anderson, et al, J. Org. Chem., 1984, 49, 1304), los cuales se obtienen mediante la reacción del diol sustituido, con tricloruro de fósforo. De una forma alternativa, el agente de clorofosfonato, se prepara procediendo a tratar 1,3-dioles sustituidos, con oxiclورو de fósforo (Patois, et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1577). Las especies de clorofosfonatos, pueden también generarse in situ, a partir de los correspondientes fosfitos cíclicos (Silverburg, et al., Tetrahedron lett., 1996, 37, 771), los cuales, a su vea, pueden prepararse bien ya sea a partir de intermediario de clorofosfolano o bien ya sea a partir de intermediario de fosforamidato. El intermediario de fosforofluorhidrato, preparado mediante, bien ya sea a partir de pirofosfato, o bien ya sea a partir de ácido fosfórico, puede también actuar como precursor, en la preparación de profármacos cíclicos (Watanabe et al., Tetrahedron lett., 1988, 29, 5763).

Los fosforamidatos (L'=NRR'), son también intermediarios que se conocen bien, para las síntesis de los ésteres de fosfatos. El fosforamidato de nonoalquilo o de dialquilo (Watanabe, et al, Chem Pharm Bull., 1990, 38, 562), el triazolofosforamidato (Yamakage, et al., Tetrahedron, 1989, 45, 5459) y el pirrolidinofosforamidato (Nakayama, et al, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936) son algunos de los intermediarios conocidos, utilizados para la preparación de ésteres de fosfatos. Otro procedimiento de fosforilización, es la adición, catalizada por metales, de aducto de clorofosfonato, de 2-oxazolona. Este intermediario, alcanza una alta selectividad, en la fosforilización de grupos

hidroxi primarios, en presencia de un grupo hidroxilo secundario (Nagamatsu, et al, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2375). Estos agentes, se obtienen mediante la reacción de un clorofosfonato, con la amina ó, de una forma alternativa, mediante la formación del correspondiente fosforamidito, seguido de una oxidación.

#### 5 I.1.b. Síntesis de fofonatos activados, quirales:

La fosforilización de un diol sustituido, enantioméricamente puro con, por ejemplo, un diclorhidrato de fósforo R-OP(O)Cl<sub>2</sub>, comercialmente disponible, en donde, RO, es un grupo saliente, de una forma preferible, arilo sustituido con grupos aceptores de electrones, tales como un nitro o un cloro, produce dos intermediarios diastereoméricos, los cuales pueden separarse mediante una combinación de cromatografía de columna y / o cristalización. Los intermediarios de fosforomidato quiral, pueden obtenerse mediante la utilización de amina óptimamente pura, como auxiliar quiral. Estos tipos de intermediarios, según se conoce, experimenta una sustitución estereoespecífica (Nakayama, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936). La configuración relativa del átomo de fósforo, se determina fácilmente mediante la comparación del espectro <sup>31</sup>P NMR. El cambio o traslado químico de la porción fosforiloxi ecuatorial (isómero trans), siempre es más estirado, que la del isómero axial (isómero cis) (Verkade, et al, J. Org. Chem., 1977, 42, 1549).



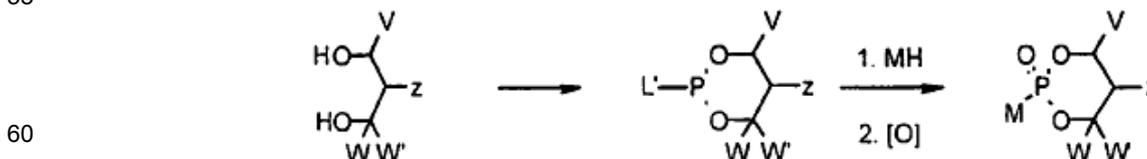
#### 25 I.1.c. Síntesis de profármacos, mediante la utilización de fosfatos activados:

El acoplamiento de fosfonatos activados, con alcoholes o aminas (MH), se lleva a cabo en presencia de una base orgánica. Así, por ejemplo, los clorofosfonato sintetizados, según se describe en la sección anterior, reaccionan con un alcohol, en presencia de una base, tal como las piridinas ó el N-metilimidazol. En algunos casos, la fosforilización, se intensifica mediante la generación, in situ, de fosfonato de yodo, a partir de cloro (Stomberg, et al, Nucleosides & Nucleotides., 1987, 5: 815). Los intermediarios de fosforofluorhidrato, se han utilizado, también, en las reacciones de fosforilización, en presencia de una base, tal como CsF ó n-BuLi, para generar profármacos cíclicos (Watanabe et al., Tetrahedron lett., 1988, 29, 5763). Los intermediarios de fosforamidatos, han mostrado que se acoplan, en presencia de ácidos (como, por ejemplo, tetrazol) y un agente oxidante (como, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzóico ó hidropéroxido de tert.-butilo (Watanabe, et al, Chem Pharm Bull., 1990, 38, 562) o mediante catálisis con metales de transición (Nagamatsu, et al, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2375).

Los ésteres profármacos de fosfonatos, en donde, el grupo espaciador X, en la fórmula II – IV, es un grupo arilo, puede prepararse mediante la litioalización de un anillo aromático, mediante la utilización de procedimientos que se encuentran bien descritos en la literatura (Gschwend, Org. React. 1979, 26, 1; Durst, Comprehensive Carbanion Chemistry, Vol. 5, Elsevier, New York, 1984), seguido de la adición del clorofosfonato 1',3'-propanil-éster, cíclico.

La reacción del diastereómero de fosforamidato, óptimamente puro, del intermediario de fosforamidato, con el grupo hidroxilo del fármaco, en presencia de un ácido, produce el profármaco de fosfato, óptimamente puro, mediante la reacción directa de SN<sub>2</sub>(P) (Nakayama, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936). De una forma alternativa, la reacción del precursor de fosfato, ópticamente puro, con una fuente de fluoruro, de una forma preferible, fluoruro de cesio, ó fluoruro de tetrabutilamonio, produce el fosforofluorhidrato más reactivo, el cual reacciona con el hidroxilo del fármaco, para proporcionar el profármaco óptimamente puro, mediante la reacción total con la configuración en el átomo de fósforo (Ogilvie, et al, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1277). Los profármacos de fosfonatos, quirales, pueden sintetizarse mediante, bien ya se la resolución de fosfonatos (Pogatnic, et. al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 3495) ó bien ya sea mediante inducción de quiralidad (Taapken, et. al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6659; J. Org. Chem., 1998, 63, 8284).

#### 55 I.2 Síntesis vía intermediarios de fosfitos



#### I.2.a. Síntesis de intermediarios de P(III) activado.

65 La fosforilización de grupos hidroxilo y amino, se lleva a cabo mediante la utilización de ésteres de 1',3'-propanilo, cilicios, de agentes de fosforilización en donde, el agente, se encuentra en el estado de oxidación de P(III). Un

agente de fosforilización preferido, es un clorofosfolano (L'=cloro). Los clorofosfolanos cíclicos, se preparan en condiciones suaves, mediante la reacción de tricloruro de fósforo, con 1,3-dioles (Wissner, et al, J. Med. Chem., 1992, 35, 1650). De una forma alternativa, pueden utilizarse fosforamiditos, como el agente fosforilizante (Beaucage, et al., Tetrahedron, 1993, 49, 6123). Las fosforamiditos apropiadamente sustituidos, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar clorofosfolanos cíclicos, con N,N-dialquilamina (Perich, et al., Aust. J. Chem., 1990, 43, 1623. Perich, et al, Synthesis, 1988, 2, 142) ó mediante la reacción de fosforoclorhidratos de dialquilamino, comercialmente disponibles en el mercado, con propil-1,3-dioles sustituidos.

#### I.2.b. Síntesis de intermediarios de P(III) activado, quiral

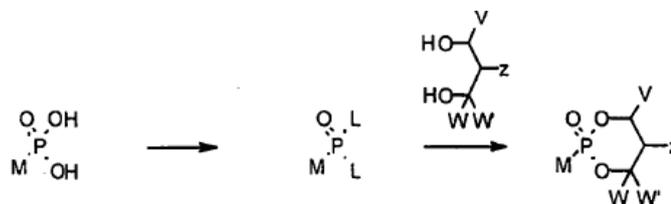
En los casos en donde se utilizan dioles asimétricos, se espera que, el fosfito cíclico, forme una mezcla de isómeros quirales. Cuando se utiliza un diol puro, ópticamente activo, se espera una mezcla cromatográficamente separable, de los dos diastereómeros estables, con el grupo saliente (NRR') axial y ecuatorial, sobre el átomo de fósforo. Los diastereómeros puros, pueden obtenerse, usualmente, mediante la separación cromatográfica.

#### I.2.c. Síntesis de profármacos, mediante la utilización de fosfitos activados:

Se utilizan clorofosfolanos, para fosforilizar alcoholes, en nucleósidos, en presencia de una base orgánica (como, por ejemplo, trietilamina, piridina). De una forma alternativa, el fosfito, puede obtenerse procediendo a acoplar el nucleósido, con un fosforamidato, en presencia de un promotor de acoplamiento, tal como tetrazol ó triflato bencimidazolío (Hayakawa et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 7996). diastereómeros de fosfito, pueden aislarse mediante cromatografía de columna ó mediante cristalización (Wang, et al, Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3797; Bentrige et al., J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 3981). Puesto que, la condensación de alcoholes con clorofosfolanos ó fosforamiditos es una reacción de S<sub>N</sub>2(P), se espera que, el producto, tenga una configuración inversa. Esto posibilita la síntesis stereoselectiva de fosfitos cíclicos.

Se procede, a continuación, a oxidar los fosfitos resultantes, a los correspondientes profármacos de fosfatos, mediante la utilización de un oxidante, tal como oxígeno molecular hidroperóxido de tert.-butilo (Meier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 1577). Se espera que la oxidación de fosfitos ópticamente puros, proporcione, de una forma stereoselectiva, profármacos óptimamente activos (Mikolajczyk, et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2132. Cullis, P. M. J. Chem. Soc., Chem Commun., 1984, 1510, Verfurth, et al., Chem. Ber., 1991, 129, 1627).

#### 1.3 Síntesis de profármacos de fosfonatos, vía ácidos fosfónicos:



Los profármacos de la fórmula I, se sintetizan mediante la reacción del correspondiente fosfodichlorhidrato y un alcohol (Khamnei, et. al., J. Med. Chem., 1996, 39 : 4109). Así, por ejemplo, la reacción de un fosfodichlorhidrato con 1,3-dioles sustituidos, en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, etc.) proporciona compuestos de la fórmula I.

Dichos tipos de intermediarios de dichlorhidrato reactivo, pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos y los agentes de cloración, como, por ejemplo, (Starrett, et al, J. Med. Chem., 1994, 1857), cloruro de oxalilo (Stowell, et al, Tetrahedron Lett., 1990, 31: 3261), y pentacloruro de fósforo (Quast, et al, Synthesis, 1974, 490). De una forma alternativa, estos dichlorofosfonatos, pueden también generarse a partir de ésteres de disililo (Bhongle, et al, Synth. Commun.; 1987, 17: 1071) y ésteres de dialquilo (Still, et al, Tetrahedron Lett., 1983, 24: 4405; Patois, et al, Bull. Soc. Chim. Fr., 1993, 130: 485).

#### 1.4. Procedimientos diversos:

Los profármacos de fosf(on)ato, e profármacos se preparan, también, a partir del ácido libre, mediante reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1; Campbell, J.Org. Chem., 1992, 52: 6331), y otros reactivos de acoplamiento de ácidos, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las carbodiimidias (Alexander, et al, Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59: 1853; Casara, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2: 145; Ohashi, et al, Tetrahedron Lett., 1988, 29: 1189), y sales de benzotriazoliloxitris-(dimetilamino)fosfonio (Campagne, et al, Tetrahedron Lett., 1993, 34: 6743).

La fosforilización de un alcohol, o de una amina, se realiza, también, en una condiciones de reacción de Mitsunobu,

mediante la utilización del 1',3'-propanil-éster del ácido fosfórico, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (Kimura et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 1191). El procedimiento, puede extenderse para la preparación de fosfatos quirales, a partir de ácidos fosfónicos, enantioméricamente puros.

- 5 Los profármacos de fos(on)atos pueden prepararse mediante una reacción de alquilación, entre las correspondientes sales de tetrabutilamonio, del fosfonato, y 1,3-diiodo-propanos, preparados a partir de 1,3-dioles (Farquhar, et al, Tetrahedron Lett., 1995 36, 655). Adicionalmente, además, los profármacos de fosfatos, pueden prepararse mediante la conversión del nucleósido al intermediario de diclorhidrato, con cloruro de fosforilo, en presencia de trietilfosfito, y extinción con 1,3-propanodiolos sustituidos (Farquhar et al., J. Org. Chem., 1983, 26, 1153).

15 La fosforilización puede también realizarse, mediante la preparación, de la mezcla del anhídrido del éster dicíclico del ácido fosfórico y un cloruro de sulfonilo, de una forma preferible, cloruro de 8-quinolinsulfonilo, y procediendo a hacer reaccionar el hidroxilo del fármaco, en presencia de una base, de una forma preferible, metilimidazol (Takaku, et al, J. Org. Chem., 1982, 47, 4937). Adicionalmente, además, a partir de un diéster cíclico de un ácido fosfórico, obtenido mediante resolución quiral Wynberg, et al., J. Org. Chem., 1985, 50, 4508), se pueden obtener fosfonatos ópticamente puros.

20 Los haluros de arilo, experimentan una reacción catalizada con  $Ni^{2+}$ , de derivados de fosfitos, para proporcionar compuestos que contienen fosfonatos de arilo (Balthazar, et al, J. Org. Chem., 1980, 45: 5425). Los fosfonatos se preparan, también, a partir del clorofosfonato en presencia de un catalizador de paladio, mediante la utilización de triflatos aromáticos (Petrakis, et al, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 2831; Lu, et al, Synthesis, 1987, 726). En otro procedimiento, los ésteres de fosfatos de arilo, se preparan a partir de fosfato de arilo, bajo unas condiciones de readaptación aniónica. (Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22: 3375; Casteel, et al, Synthesis, 1991, 691). Las sales N-alcoxi-arilo, con derivados de metales alcalinos de fosfonatos cíclicos de alquilo, proporcionan la síntesis general para lo enlaces de fosfonato de heteroarilo (Redmore, J. Org. Chem., 1970, 35: 4114). Estos procedimientos mencionados anteriormente, arriba, pueden extenderse a compuestos en donde, el grupo X, es heteroarilo como, por ejemplo, piridina, furano, tiofeno, etc.

30 Los compuestos de las fórmulas II - IV, en donde, X es alquilo, alquilo sustituido ó heteroalquilo, se sintetizan mediante la utilización de reacciones que se conocen bien. Así, por ejemplo, cuando X se sustituye con un grupo saliente (como, por ejemplo, halógeno), es de utilizada una reacción de Arbuzov, con un fosfito, que contiene éster de 1',3'-propanilo, cíclico (Chem. Rev. 1984, 84: 577). Los fosfitos de alquilo, cíclicos, pueden también atacar a las lactonas del átomo de  $\beta$ -carbono, provocando la segmentación del átomo de lactona, para proporcionar ésteres de fosfonatos de alquilo. Esto, puede aplicarse a muchos tipos de lactonas, tales como las  $\beta$ -lactonas,  $\gamma$ -lactonas, etc., tal y como se reporta por parte de McConnell et al., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4453. De una forma alternativa, los compuestos en donde, X, es un heteroátomo de alquilo, pueden prepararse mediante la alquilación de un heteroátomo, con un electrofilo de fosfonato cíclico apropiado  $[L(CH_2)_nPO_3R]$  en donde, L, es un grupo saliente, de una forma preferible, yoduro (Walsh et al, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4455). Estos procedimientos mencionados anteriormente, arriba, pueden extenderse a los enlaces de heteroalquilo, como, por ejemplo,  $-CH_2ZCH_2-$  en donde, Z = O, S, etc.

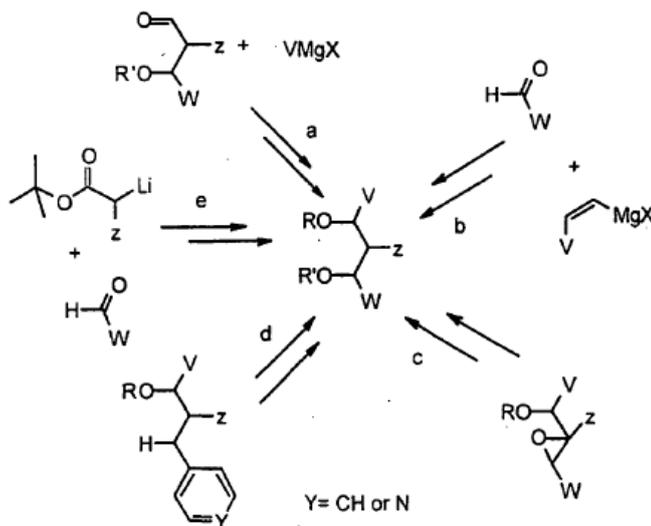
## II.1) SÍNTESIS DE 1,3-DIOLES:

45 Se conoce una gran variedad de procedimientos sintéticos, para preparar los siguientes tipos de 1,3-dioles: a) 1-sustituidos; b) 2-sustituidos; y c) 1,2- ó 1,3-anulados, en su forma racémica o quiral. Substitución de los grupos V, W, Z, de la fórmula I, pueden introducirse, o modificarse, bien ya sea durante la síntesis de dioles, o bien ya sea después de la síntesis de los profármacos.

50 II.1) 1,3-dioles 1-sustituidos.

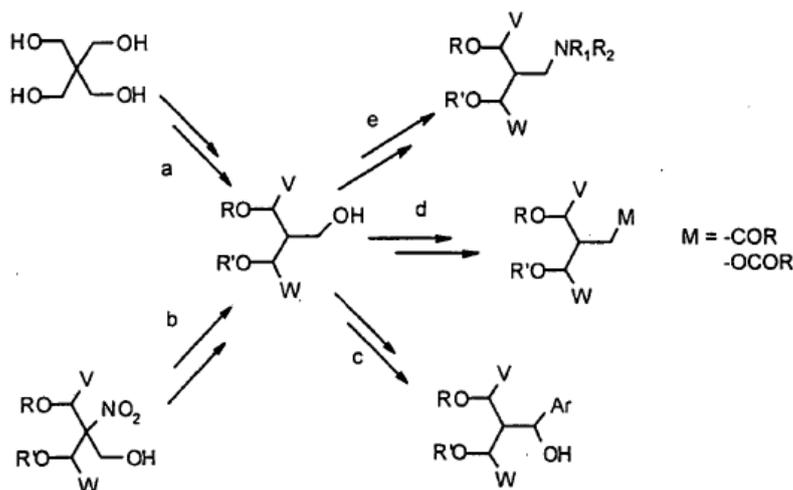
Los compuestos de 1,3-dihidroxi, pueden sintetizarse mediante diversos procedimientos de la literatura especializada, los cuales son bien conocidos. Las adiciones de Grignard, de arilo, a 1-hidroxipropan-3-al, proporcionan los propan-1,3-dioles propano-sustituidos (trayectoria a). Este procedimiento, posibilitará la conversión de varios haluros de arilo sustituidos, a 1,3-propanodiolos 1-aril-sustituidos (Coppi, et. al., J. Org. Chem., 1988, 53, 911). Los haluros de arilo, pueden también utilizarse para sintetizar propanodiolos 1-sustituidos, mediante acoplamiento de Heck, de 1,3-diox-4-eno, seguido por una reducción e hidrólisis (Sakamoto, et. al., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845). Los 1,3-dioles sustituidos, mediante una reducción enantioselectiva de vinilcetona e hidroboração, o mediante resolución cinética del alcohol alílico (trayectoria b). Una gran variedad de aldehídos aromáticos, pueden convertirse en 1,3-dioles 1-sustituidos, mediante adición de Grignard, de vinilo, seguido de hidroboração (trayectoria b). Los aldehídos aromáticos sustituidos, pueden también utilizarse mediante la adición de tert-butylacetato de litio, seguido de una reducción del éster (trayectoria e) (Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). En otro procedimiento, los alcoholes de cinamilo, los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, pueden convertirse en alcoholes de epoxi, en condiciones catalíticas de epoxidación asimétrica. Estos alcoholes de epoxi, se reducen, mediante Red-A1, dando como resultado 1,3-dioles, enantioméricamente puros

(trayectoria c) (Gao, et. al., J. Org. Chem., 1980, 53, 4081). De una forma alternativa, los 1,3-dioles enantioméricamente puros, pueden obtenerse mediante la reducción de borano quiral, de derivados de hidroxietilarilcetona (Ramachandran, et. al., Tetrahedron Lett., 1997, 38 761). Los derivados de propan-3-ol de piridilo, quinolina, isoquinolina, puede oxigenarse al 1,3-diol 1-sustituido, mediante la formación de N-óxido, seguido de la readaptación en condiciones de anhídrido acético (trayectoria d) (Yamamoto, et. al., Tetrahedron , 1981, 37, 1871). La condensación de aldoles, es otro procedimiento, el cual se conoce y se encuentra bien descrito, para las síntesis de la funcionalidad 1-oxigenada (Mukaiyama, Org. React., 1982, 28, 203). Los dioles quirales sustituidos, pueden también prepararse mediante la reducción enantioselectiva de compuestos de carbonilo, mediante la condensación de aldoles quirales, o mediante resolución cinética fomentada por enzimas.



II.2) 1,3-Dioles 2-sustituidos:

Pueden prepararse varios 1,3-dioles 2-sustituidos, a partir de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, comercialmente disponible en el mercado. El pentaeritritol puede convertirse en triol, vía descarboxilación del diácido, seguido de reducción (trayectoria a) (Werle, et al., Liebigs. Ann. Chem., 1986, 944) o pueden también obtenerse derivado de l ácidos diol-monocarboxílicos, mediante descarboxilación, en condiciones conocidas (Iwata, et. al., Tetrahedron lett. 1987, 28, 3131). Se conoce, también, el hecho de que, el nitrotriol, proporciona triol, mediante eliminación reductora (trayectoria b)(Latour, et. al., Synthesis, 1987, 8, 742). El triol, puede derivatizarse, mediante mono-acetilación o formación del carbonato, mediante el tratamiento con cloruro de alcanilo, o cloroformiato de alquilo (trayectoria d) (Greene y Wuts, Protective grupos in organic syntheses, - Grupos protectores en síntesis orgánica -, John Wiley, New York, 1990). La sustitución del arilo, puede realizarse mediante oxidación al aldehído, y condiciones de adición de Grignard, del aldehído (trayectoria c). Los aldehídos, pueden también convertirse en aminas sustituidas, mediante reacción de aminación reductora (trayectoria e).



## I.3.c) 1,3-Dioles cíclicos:

Los compuestos de la fórmula 1, en donde, V - Z ó V - W, se encuentran fusionados mediante cuatro carbonos, se preparan a partir de derivados de ciclohexanodiol. El cis, cis-1,3,5-ciclohexanotriol, el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado, puede utilizarse tal cual, o éste puede modificarse, de la forma descrita, en el caso de propano-1,3-dioles 2-sustituido, para proporcionar varios análogos. Estas modificaciones, pueden realizarse, tanto antes, como después de la formación del éster. Pueden prepararse varios 1,3-ciclohexano dioles, mediante la metodología de Diels-Alder, con la utilización de pirona, como dieno (Posner, et. al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5295). Los derivados de ciclohexildiol, pueden también prepararse mediante adiciones de óxido de nitrilo - olefina, (Curran, et. al., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023). De una forma alternativa, los precursores de ciclohexilo, se preparan, también, a partir de ácido químico, comercialmente disponible en el mercado (Rao, et. al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547.)

## III. SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE FBPa (a título informativo, no formando parte de la invención)

La síntesis de inhibidores de FBPa, se explica, en términos generales, en cuatro secciones: (1) Inhibidores a base de AICA-ribósido, (2) inhibidores a base de purina inhibidores, (3) inhibidores a base de bencimidazol, (4) inhibidores a base de indol y 9-azaindol.

## III.1) INHIBIDORES A BASE DE AICA-RIBÓSIDO:

Los compuestos de AICA-ribósido, pueden prepararse mediante una gran variedad de procedimientos, los cuales son bien conocidos. De una forma general, estos compuestos, se sintetizan mediante el procedimiento de Prem C. Srivastava, et al., J. Med. Chem., 1976, 19, 1020-1026, mediante la utilización de la metodología explicada posteriormente, a continuación, en términos generales. Otra metodología, es la que se describe por parte de Steven G. Wood, et al., en J. Med. Chem. 1985, 28, 1198-1203, por parte de G. Sagi, et al., en J. Med. Chem. 1992, 35, 4549-4556, por parte de R. Paul, en J. Med. Chem. 1985, 28, 1704-1716, y por parte de L. C. Cohen, en J. Amer. Chem. Soc. 1973, 95, 4619-4624.

El AICA-ribósido, un material de partida, el cual se encuentra comercialmente disponible, en el mercado, se acetila, por ejemplo, con anhídrido acético, y una base apropiada, tal como la piridina ó la trietilamina, y a continuación, de una forma opcional, se deshidrata, el tratamiento, por ejemplo, con cloruro de tosilo y piridina. En el caso en el que se deseen ésteres, distintos del acetato, en el producto final, pueden entonces emplearse otros cloruros de anhídridos o ácidos, en la etapa de acetilación, como por ejemplo, el uso del anhídrido de isobutilo, proporciona el tri-O-isobutirato apropiado. La función amina primaria, se diazotiza, por ejemplo, con nitrito sódico, y se trata con una fuente del nucleófilo apropiado, como, por ejemplo, el bromuro de cobre (II), para formar el correspondiente bromuro. El producto, se oxida con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno al 30%, al compuesto deseado.

De una forma alternativa, la etapa opcional de deshidratación puede omitirse, para producir, de una forma más directa, compuestos, en los cuales, los alcoholes, están acilados. Estos agentes, pueden desacilarse, en caso deseado, para proporcionar los correspondientes alcoholes.

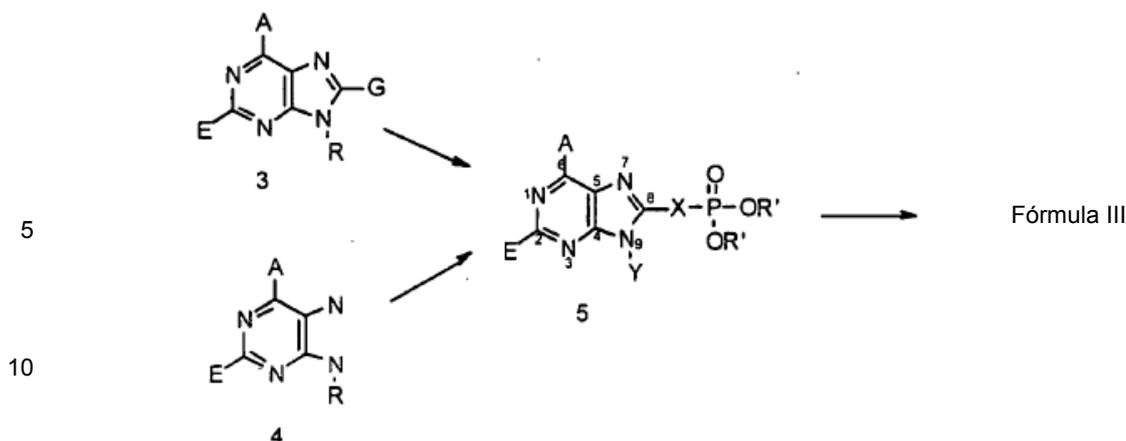
De una forma alternativa, la base de imidazol, puede modificarse de una forma separada y, a continuación, acoplarse al azúcar apropiado, mediante la utilización de reacciones que forman el enlace de glicósido, las cuales se conocen bien.

Adicionalmente, además, pueden prepararse compuestos, a partir de compuestos, cuya síntesis, se ha descrito anteriormente, arriba. Así, por ejemplo, el análogo de 5-tiometilo, puede prepararse mediante una reacción de desplazamiento, mediante la utilización de tiometóxido de sodio y el compuesto de 5-cloro.

Aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, pueden utilizarse diferentes reactivos, en lugar de aquéllos que se han relacionado anteriormente, arriba, para proporcionar unos resultados similares.

## III.2) INHIBIDORES A BASE DE PURINA:

Las síntesis a base de intermediarios a base de inhibidores de purina, de purina, incluyen, de una forma típica, algunas, o la totalidad, de las siguientes etapas generales: (a) la desprotección del éster de fosfonatos, (b) la modificación de los intermediarios de purina C8-sustituida; (c) la modificación de la purina, en posiciones distintas a la C8; (d) la construcción del sistema de anillos de la purina; (e) la preparación de la 4,5-diaminopirimidina; y (f) la preparación del enlace funcionalizado (X) fosfonato.



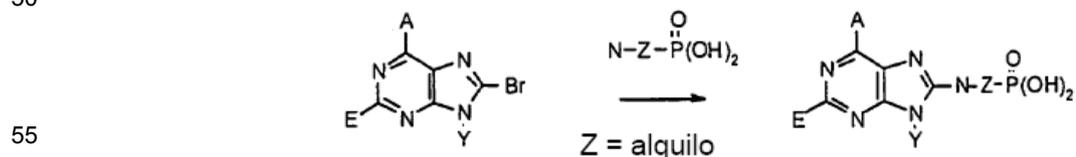
### III.2.a) Desprotección del éster de fosfonatos

20 Los ácidos fosfónicos, pueden prepararse a partir de ésteres de fosfonatos, mediante la utilización de condiciones de segmentación de ésteres de fosfatos y fosfonatos, las cuales se conocen bien. Así, por ejemplo, los ésteres de fosfonatos de alquilo, de una forma general, se segmentan mediante la reacción de haluros de sililo, seguido de hidrólisis del intermediario de ésteres de fosfonatos de sililo. Pueden utilizarse varios haluros de sililo, para esta transformación, tal como el clorotrimetilsilano (Rabinowitz J. Org. Chem., 1963, 28: 2975), el bromotrimetilsilano (McKenna et al. Tetrahedron Lett., 1977, 155), el yodotrimetilsilano (Blackburn et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870). Los ésteres de Fosfonatos, pueden también segmentarse, mediante fuertes condiciones ácidas, tales como los haluros de hidrógeno en ácido acético o agua, y haluros metálicos (Moffatt et al. Patente estadounidense U.S. 3.524.846, 1970). Los ésteres de fosfonatos, pueden también convertirse en diclorofosfonatos, con agentes halogenantes (como, por ejemplo,  $\text{PCl}_5$ , y  $\text{SOCl}_2$ , Pelchowicz et al. J. Chem. Soc., 1961, 238) y la hidrólisis subsiguiente, para proporcionar ácidos fosfónicos. Así, por ejemplo, los ésteres de fosfonatos de fenilo, pueden segmentarse, en condiciones de hidrogenólisis (Lejczak et al. Synthesis, 1982, 412) ó condiciones de reducción de metales (Shafer et al. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118); Los ésteres de fosfonatos de bencilo, pueden también segmentarse, de una forma similar (Elliott et al. J. Med. Chem., 1985, 28: 1208). Se han utilizado también condiciones electroquímicas (Shono et al. J. Org. Chem., 1979, 44: 4508) y pirólisis (Gupta et al. Synth. Commun., 1980, 10: 299), para segmentar varios ésteres de fosfonatos.

### II.2.b) Modificación de intermediarios de purina, C8-substituida

40 Las purinas 8-sustituidas, son intermediarios de utilidad, en la preparación de compuestos de la fórmula III. Las 8-halopurinas, las cuales son intermediarios particularmente de utilidad, se preparan rápida y fácilmente, mediante la utilización de procedimientos químicos, los cuales se describen bien, en la literatura especializada. Así, por ejemplo, las N9-alkiladeninas, se halogenizan, en la posición C8, mediante la utilización de conocidos agentes halogenantes (como, por ejemplo,  $\text{Br}_2$ , NBS). La 8-alkilpurina, puede prepararse mediante la litación directa de la purina, seguido de la captura con electrofilos (por ejemplo, alquil halides, - haluros de alquilo -, Barton et al. Tetrahedron Lett., 1979, 5877).

45 La funcionalización de 8-halopurinas, puede llevarse a cabo, mediante condiciones de reacción de sustitución, con nucleófilos, tales como aminas, alcoholes, azidas, sulfuros y alquiltioles. Es ventajoso, tener la porción de fosfonato, como parte de los nucleófilos. Así, por ejemplo, la sustitución de la 8-bromopurina, con fosfonatos de aminoalquilo, proporciona compuestos de la fórmula III en donde, X, son grupos alquilamino.



60 Las 8-halopurinas, pueden también transformarse en otras purinas 8-sustituidas, mediante la utilización de reacciones catalizadas mediante paladio (Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis, - Reactivos de paladio, en síntesis orgánica - ; Academic Press: San Diego, 1985). Así, por ejemplo, las reacciones de carbonización catalizadas mediante paladio, de la 8-bromopurina, en presencia de alcohol, proporciona las 8-alcocarbonilpurinas. Mediante la utilización de procesos químicos que se conocen bien, el grupo 8-carboxilato, puede convertirse en otros grupos funcionales, tales como hidroximetilo, halometilo, formilo, ácido carboxílico, carbamoilo, grupos tiocarbonilo, y éstos, son intermediarios de utilidad, para la síntesis de los compuestos de la fórmula III. Así, por ejemplo, las 8-alkil-purinas y las 8-arilpurinas, pueden prepararse, a partir de las 8-halopurinas vía reacciones de acoplamiento catalizadas mediante paladio, con organotina (Moriarty et al. Tetrahedron Lett., 1990, 41: 5877), organoborano

(Yatagai, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53: 1670), y otros reactivos, que se conoce que se acoplan a los haluros de alilo. Cuando los reactivos de acoplamiento contienen el grupo dialquilfosfonato, la reacción, es útil para la preparación de compuestos de la fórmula 5, en donde, X es alquilo, alqueno, alquino, y arilo. Así, por ejemplo, la 8-bromopurina, puede acoplarse con dietil 1-tributilstannil-3-alilfosfonato de dietilo, para proporcionar compuestos de la fórmula 5, en donde, X, es -CH=CHCH<sub>2</sub>- y, la subsiguiente reacción de hidrogenación, proporciona compuestos de la fórmula 5, en donde, X es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

El grupo fosfonato, puede también introducirse, mediante una modificación adicional de los 8-sustituyentes. Las Sustituciones de 8-haloalquilo ó 8-sulfonilalquilpurina, con nucleófilos que contienen el grupo fosfonato son de utilidad, para la preparación de compuestos de la fórmula 5, en donde, X, es alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 5, en donde, X, es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, pueden prepararse a partir de la 8-bromometilpurina, mediante la utilización de ésteres de hidroximetilfosfonatos. Y una base apropiada. Es posible, el invertir la naturaleza de los nucleófilos y los electrofilos, para las reacciones de sustitución, a saber, los ésteres de haloalquilo y / ó ésteres de fosfonatos de sulfonilalquilo, pueden sustituirse con purinas que contienen un nucleófilo, en la posición C8 (tales como, 8-hidroxialquilo, 8-tioalquilo, 8-aminoalquilpurinas). Así, por ejemplo, el fosfometiltriflato de dietilo, puede sustituirse mediante alcoholes, tales como la 8-hidroximetilpurina, para proporcionar compuestos de la fórmula 5, en donde, X, es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- (Phillion et al. Tetrahedron Lett. 1986, 27: 1477). Reacciones de formación de amidas, que se conocen, son de utilidad, para las síntesis los compuestos de la fórmula 5 en donde, X, es alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxitiocarbonilo y alquiltiocarbonilo. Así, por ejemplo, el acoplamiento de ácidos 8-purinocarboxílicos, con ésteres de aminoalquilfosfonatos, proporciona compuestos de la fórmula 5, en donde, X, es alquilaminocarbonilo. Para los compuestos de la fórmula 5 en donde, X es alquilo, el grupo fosfonato puede también introducirse mediante la utilización de otros procedimientos usuales de formación de fosfonatos, tales como la reacción de Michaelis-Arbuzov reacción (Bhattacharya et al. Chem. Rev., 1981, 81: 415), la reacción de Michaelis-Becker (Blackburn et al. J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55), reacciones de adición de fósforo a electrofilos (tales como as aldehídos, cetonas, haluros de acilo, iminas y otros derivados de carbonilo).

Los compuestos de la fórmula III, en donde, X es carboxipropilo ó sulfonopropilo, pueden prepararse a partir de la reacción de 8-(2-yodoetil)purina y el correspondiente carboxilato de fosfometilo ó sulfonato de fosfometilo (Carretero et al., Tetrahedron, 1987, 43, 5125) en presencia de una base (como, por ejemplo, NaH) en disolventes apróticos polares (como, por ejemplo, DMF). Las 8-(2-yodoetil)purinas sustituidas, se preparan mediante la utilización de conocidos procedimientos químicos. Para la preparación de ácidos a-fosfosulfónicos, véase Magnin, D. R. et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 657.

Siguiendo otros procedimientos que se encuentran bien reportados en la literatura especializada, puede utilizarse otra modificación de 8-sustituyente de purinas, para sintetizar varios compuestos de la fórmula III. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula III, en donde, X, es carbonilalquilo pueden prepararse a partir de 8-carboxialquilpurinas, vía conversión de 8-carboxialquilpurinas a su correspondiente cloruro de ácido, y a continuación, siguiendo con una reacción de Arbuzov (Chem. Rev. 1984, 84: 577) con un fosfito de alquilo, para proporcionar 8-(2-dialquilfosfonocarboniletil)purinas. Estos a-cetofosfonatos, pueden convertirse en los a-hidroxifosfonatos y a,a-dihalofosfonatos (Smyth, et al. Tett. Lett., 1992, 33, 4137). Para otra vía de sintetización de estos a,a-dihalofosfonatos, véase Martin et al. Tett. Lett., 1992, 33, 1839.

Las 8-azidopurinas, son de utilidad, para la preparación de los compuestos de la fórmula 5, en donde, X, son grupos alquilamino y alquilcarbonilamino. Así, por ejemplo, los ácidos carboxílicos (como, por ejemplo, (RO)<sub>2</sub>P(O)-alquil-CO<sub>2</sub>H), pueden acoplarse directamente, a las 8-azidopurinas, para proporcionar 8-alquilcarbonilaminopurinas (Urpi et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27: 4623). De una forma alternativa, las 8-azidopurinas, pueden también convertirse en 8-aminopurinas, mediante condiciones reductoras y, subsiguientemente, convertirse en 8-alquilaminocarbonil- y 8-alquilaminopurinas, mediante la utilización de procedimientos químicos que son conocidos.

### III.2.c) Modificación de Purinas, en otras posiciones distintas que la C8

Los compuestos de la fórmula 5, pueden modificarse adicionalmente, para proporcionar intermediarios de utilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula III. Así, por ejemplo, las reacciones de sustitución de 6-cloropurina, mediante amoníaco, ó alquilaminas son de utilidad, para la preparación de compuestos de la fórmula 5, en donde, A, son grupos amino y alquilamino.

Pueden introducirse grupos E, m grupos can introducirse mediante la modificación de los 2-sustituyentes de purina existentes. Así, por ejemplo, las 2-halopurinas, fácilmente accesibles, a partir de las 2-aminopurinas, vía procedimientos químicos que se encuentran bien descritos en la literatura, pueden convertirse en otras purinas 2-substituidas, mediante , por ejemplo, reacciones de sustitución nucleofílica; reacciones catalizadas mediante metales de transición, etc. (J. Med. Chem., 1993, 36: 2938; Heterocycles, 1990, 30: 435).

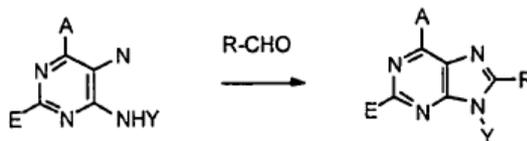
Se prevé el hecho de que, las purinas N<sup>9</sup>-sustituidas, puedan prepararse fácilmente, a partir de compuestos de la fórmula 5, en donde, Y, es H, mediante la utilización de, por ejemplo, reacciones standard de alquilación (con haluro

de alquilo ó sulfonato), ó reacciones de Mitsunobu. Son también posibles, elaboraciones de sustituyentes en Y.

### III.2.d) Construcción de sistema de anillos de purina

- 5 Los sistemas de anillos purina de compuestos de la fórmula III pueden construirse mediante la utilización de 4,5-diaminopirimidinas y carboxilatos, ó o sus derivados (tales como, aldehídos, amidas nitrilos, ortoésteres, imidatos, etc.) (Townsend Chemistry of Nucleosides y Nucleotides, vol 1 ; Plenum Press, New York y London, páginas 156-158). Así, por ejemplo, los aldehídos de alquilo y de arilo, pueden ciclizarse con 4,5-diaminopirimidinas tal y como se muestra abajo, a continuación.

10



15

- Las reacciones intramoleculares de ciclización, de derivados de pirimidina, pueden también utilizarse para construir el sistema de anillos de la purina. Así por ejemplo, las 5-acilamino-4-alquilaminopirimidinas se tratan con oxocloruro de fósforo y se ciclizan en condiciones básicas, para proporcionar derivados de purina. Esta transformación, puede también realizarse mediante la utilización de otros reactivos (como, por ejemplo,  $\text{SiCl}_4\text{-Et}_3\text{N}$ , Desaubry et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36: 4249). Los derivados de imidazol, son también de utilidad para la construcción del sistema de anillos de purina, vía reacciones de ciclización, para formar el anillo de pirimidina (Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Vol 1 ; Plenum Press, New York y London, páginas 148-156).

20

### II.2.e) Preparación de la diaminopirimidina

25

- Los compuestos de la fórmula 4 son de utilidad, para la construcción de sistemas de anillos purinas, y tales tipos de compuestos, pueden sintetizarse fácilmente, mediante la utilización de procedimientos químicos conocidos. Así, por ejemplo, el grupo Y, puede introducirse mediante la utilización de una reacción de sustitución nucleofílica, que involucra una amina y 4-halopirimidinas (Tetrahedron, 1984, 40: 1433). De una forma alternativa, pueden también utilizarse reacciones catalizadas mediante paladio (Wolfe et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 7215). Las reacciones de aminación reductora (Synthesis, 1975, 135) y de alquilación con electrofilos (tales como, haluros, sulfonatos) son de utilidad, para la preparación de compuestos de la fórmula 4, a partir de 4-aminopirimidinas. El grupo 5-amino, puede introducirse mediante la utilización de reacciones de formación de aminas, tales como, nitración, seguida de reducción (Dhainant et al. J. Med. Chem., 1996, 39: 4099), formación del compuesto arilazo, seguida de reducción (Lopez et al. Nucleosides & Nucleotides, 1996, 15: 1335), formación de azida seguida de reducción, o mediante readaptación de derivados de ácidos carboxílicos (como, por ejemplo, reacciones de Schmidt, Curtius, y Beckmann).

30

35

### III.2.f) Preparación del enlace fosfonato funcionalizado (X).

40

El acoplamiento de aldehídos aromáticos o alifáticos, y derivados de ácidos carboxílicos, con éster de fosfonato unido, son particularmente apropiados para la preparación de compuestos de la fórmula III, tal y como se describe en la sección II.2.d. Tales tipos de ésteres de fosfonatos, se preparan mediante los procedimientos descritos en la sección anterior I.2.a.

45

- Puede utilizarse una segunda etapa de litiación, para incorporar la funcionalidad de aldehído, si bien pueden seguirse también otros procedimientos, los cuales se conocen bien (como, por ejemplo, la reacción de Vilsmeier-Hack, la reacción de Reimar-Teimann, etc.). En la segunda etapa de litiación, el anillo aromático litiado, se trata con reactivos, los cuales, o bien generan directamente un aldehído (como, por ejemplo, DMF,  $\text{HCO}_2\text{R}$ , etc.) o bien con reactivos que conducen a un grupo, el cual, subsiguientemente, se transforma en un grupo aldehído, mediante la utilización de procedimientos químicos conocidos (como, por ejemplo, con alcohol, éster, ciano, alqueno, etc.). Se prevé, también, que la secuencia de estas reacciones, pueda invertirse, es decir que, la porción aldehído, pueda incorporarse en primer lugar, seguido de la reacción de fosforilización. El orden de la reacción, dependerá de las condiciones de la reacción, y de los grupos protectores. Previamente a la fosforilización, se prevé, también, el hecho de que pueda ser ventajoso el proteger los aldehídos mediante la utilización de un gran número de etapas que son bien conocidas (hemiacetal, hemiaminal, etc.). Se procede, entonces, a desenmascarar el aldehído, después de la fosforilización. (Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T. W., 1991, Wiley, New York).

50

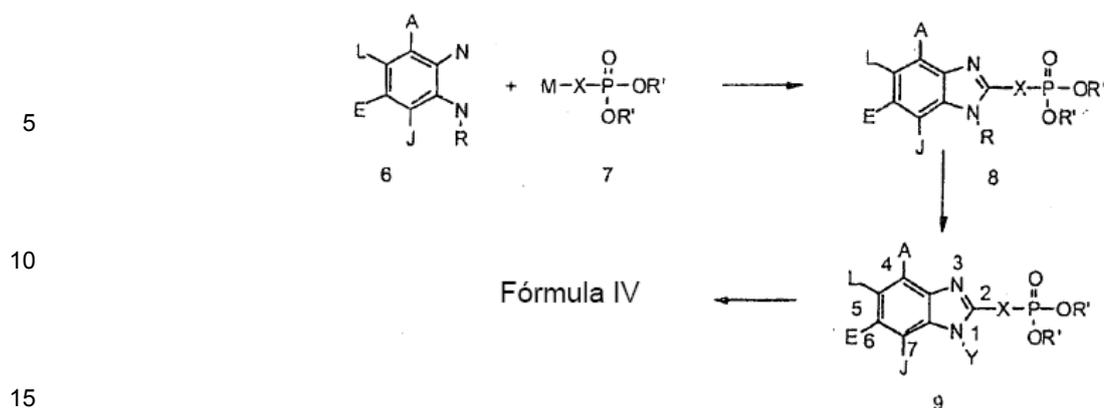
55

### III.3) INHIBIDORES A BASE DE BENCIMIDAZOL:

60

- La síntesis de los compuestos de bencimidazol, incluye, de una forma típica, alguna, o la totalidad, de las siguientes etapas generables: (a) desprotección del éster de fosfonato; (b) sustitución del heterociclo; (c) sustitución o modificación del 2-sustituyente; (d) ciclización, para generar el sistema de anillos de bencimidazol; (e) síntesis de los precursores de 1,2-fenilendiamina 1,2-sustituída; y f) preparación del enlace de fosfonato funcionalizado (X). Abajo, a continuación, se proporciona una discusión detallada de cada una de las etapas.

65



### III.3.a) Desprotección del Éster de fosfonato

La desprotección de los ésteres de fosfonatos, se efectúa tal y como se describe en la sección II.2.a.

### III.3.b) Sustitución del heterociclo

El sistema de anillos de benzimidazol de la fórmula 8, puede requerir una elaboración adicional, para proporcionar los compuestos deseados de la fórmula 9.

#### i) Sustitución del anillo de fenilo

Las reacciones de sustitución electrofílica y nucleofílica, permiten la incorporación de las deseadas sustituciones abarcadas mediante la fórmula 9. (March, *Advanced Organic Chemistry* by, Wiley-Interscience, 1992, 501-521; 641-654). Así, por ejemplo, el tratamiento de los compuestos de la fórmula 8, en donde, A, es NH<sub>2</sub>; L y J, son hidrógenos con NBS, NCS ó NES en disolventes halogenados, tales como, tetracloruro de carbono ó cloroformo. Proporcionar compuestos halo-sustituídos de la fórmula 9 (L y / o J, son halógenos). Los compuestos de la fórmula 9, en donde, A es NO<sub>2</sub>, L y / o J son grupos alquenoilo, alquinoilo, alquilo, ó arilo, e Y es H ó alquilo, pueden prepararse a partir de la fórmula 8, en donde, A es NO<sub>2</sub>, R es H ó alquilo, y L y / o J son halógenos, de una forma preferible, bromuro ó yoduro, mediante acoplamiento de Stille (Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25: 508-524). El tratamiento de los compuestos de la fórmula 8, en donde, A es NO<sub>2</sub>, y L y / o J son bromuros, con acoplamiento reactivo (como, por ejemplo, tributil(vinil)estaño, ácido fenilborónico, propargilalcohol, N,N-propargilamina etc.) en presencia de un catalizador de paladio [como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0), etc.] en disolvente, tal como, DMF, tolueno, etc., proporciona los productos de acoplamiento. Los compuestos obtenidos así, de este modo, pueden modificarse según necesidades. Así, por ejemplo, Los derivados del alcohol vinílico o propargílico, pueden hidrogenarse para proporcionar los derivados de alcoholes etílico ó propílico, respectivamente. Estos alcoholes, pueden modificarse adicionalmente, de la forma que se requiera vía haluros de alquilo (ref. Wagner et al. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 557) ó sulfonatos de alquilo etc., a un gran número de alquilos sustituidos, tales como, los compuestos de alquil-amino, sometiénolos a reacciones de sustitución nucleofílica (March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, Cuarta Edición, 1992, 293-500). De una forma alternativa, estas sustituciones, pueden también realizarse mediante intercambio de metales, seguido de la extinción, con un nucleófilo apropiado (Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 1992, 606-609). Las reacciones de adición nucleofílicas, pueden también ser de utilidad, en la preparación de compuestos de la fórmula 9. Así, por ejemplo, cuando A es NO<sub>2</sub>, L y / o J son nucleófilos de halógenos, tales como alcóxidos, tioles, etc. proporciona productos de desplazamiento de halógenos. (March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, Cuarta Edición, 1992, 649-676). Otro ejemplo, es el de las reacciones de adición, como por ejemplo, por ejemplo, la ciclopropanación (Vorbruggen et al, *Tetrahedron Lett.* 1975, 629) en las olefinas (como, por ejemplo, de tipo estirilo) sintetizadas mediante acoplamiento de Stille.

En el caso en que se requiera, estos compuestos sustituidos, pueden modificarse adicionalmente, a los productos deseados, Así, por ejemplo, la reducción del NO<sub>2</sub>, al NH<sub>2</sub> puede realizarse de muchas formas diferentes, como, por ejemplo, Pd/C, H<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> acuoso, etc. (Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, 412-415). Estas aminas aromáticas, primarias, pueden también modificarse según necesidades. Así, por ejemplo, los derivados de N-acetilo, pueden prepararse mediante tratamiento con cloruro de acetilo ó con anhídrido acético, en presencia de una base, tal como la piridina y las mono-, ó di-alquilaminas, que pueden si pueden sintetizarse mediante alquilación directa,, mediante la utilización de una base, tale como, NaH, en disolventes polares, tales como, DMF ó mediante alquilación reductora (ref. Abdel-Magid et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5595; véase, también, ref. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, Cuarta Edición, 1992, 898-900 para más procedimientos).

#### ii) Alquilación del anillo de imidazol

La alquilación del heterociclo de la fórmula 8, (en donde, R y J son ambas H) se obtiene mediante dos distintos procedimientos, los cuales pueden preverse, para un gran número de electrofilos.

#### 5 Alquilación de Mitsunobu

La alquilación del sistema de anillos de bencimidazol de la fórmula 8, se realiza mediante el tratamiento de un alcohol, trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, con un heterociclo y una base no-nucleofílica, tal como una base de Hunig, en disolventes polares, tales como, CH<sub>3</sub>CN (Zwierzak et al, Liebigs Ann. Chem. 1986, 402).

10

#### Alquilación con una base

De una forma alternativa, el sistema de anillos de bencimidazol de la fórmula 8, puede desprotonarse, con una base apropiada, de una forma preferible, carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar, tal como la DMF, y, el anión resultante, se alquila con componente electrofílico apropiado Y-L', en donde, L' es un grupo saliente, de una forma preferible, bromuro ó yoduro.

15

#### III.3.c) Sustitución ó modificación del 2-sustituente

20 Otra clave prevista en la síntesis de los compuestos de la fórmula 8, son los 2-metilbencimidazoles sustituidos. Estos compuestos se preparan fácilmente, mediante la condensación de Ac<sub>2</sub>O, con la 1,2-fenilendiamina apropiada (Phillips, J. Chem. Soc., 1928, 29: 1305). Estos compuestos son de utilidad en la síntesis de la fórmula IV, en donde, X, es CH<sub>2</sub>ZCH<sub>2</sub>(Z=O, S, NH). Así, por ejemplo, los compuestos en donde, Z = O, se preparan fácilmente, mediante tratamiento de el 2-metilbencimidazol, con un agente halogenante, tal como, NBS, seguido de la reacción con el

25 éster de fosfonato de hidroximetilo (véase, también, la sección 6, Síntesis de enlace de PO<sub>3</sub>R<sub>2</sub>). De una forma alternativa, los fosfonatos metílicos heterosustituidos, pueden también prepararse mediante reacciones de desplazamiento, en haluros o haluros de fosfometilo (Phillion et al., Tetrahedron Lett., 1986, 27: 14774) con un nucleófilo apropiado, como, por ejemplo, el compuestos de 2-hidroximetilbencimidazol, el cual puede prepararse mediante la utilización de una gran variedad de procedimientos, incluyendo la oxidación de los 2-

30 metilbencimidazoles sustituidos.

30

De una forma similar, los compuestos de la fórmula IV, en donde, X, es carboxipropilo ó sulfonopropilo, pueden prepararse, a partir de la reacción de 2-(2-yodoetil)bencimidazol y los correspondiente fosfonometilcarboxilato ó fosfonometilsulfonato (Carretero et al., Tetrahedron, 1987, 43, 5125), en presencia de una base, tal como, NaH en disolventes apróticos polares tales como DMF. El 2-(2-yodoetil)bencimidazol sustituido, puede prepararse a partir de la condensación de la correspondiente diamina sustituida, y el 3-halopropanaldehído. Véase, también, ref. Magnin, D. R. et al. J Med. Chem. 1996, 39, 657 para la preparación de ácidos α-fosfosulfónicos.

35

Los compuestos de la fórmula 8, en donde, X es todo carbono como, por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- pueden prepararse mediante acoplamiento de Stille (Stille Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25: 508-524) del dialquilfosfopropeniltributilestaño (J. Org. Chem. 1993, 58:, 1986, 27: 1051).

40

Los compuestos de la fórmula 8, en donde, X es un enlace de amida, como, por ejemplo, -CONHCH<sub>2</sub>- pueden sintetizarse mediante la utilización de las siguientes dos etapas. El tratamiento de la apropiada 1,2-fenilendiamina, con acetamidato de trihalometilo, de una forma preferible, triclorometilacetamidato, en un disolvente polar, tal como el ácido acético, seguido de hidrólisis del grupo trihalometilo, con una base fuerte, acuosa (como, por ejemplo, KOH) proporciona el ácido bencimidazol-2-carboxílico (Eur. J. Med. Chem., 1993, 28: 71). La condensación del ácido con el aminofosfonato, como, por ejemplo, el fosfonato de dietil(aminometilo), en presencia de un agente de condensación (como, por ejemplo, pyBOP) en un disolvente polar, tal como el cloruro de metileno, proporcionará el fosfonato del enlace de amida.

45

50

Los compuestos de la fórmula 8, en donde, X es un enlace amida, como, por ejemplo, -NHCOCH<sub>2</sub>- pueden sintetizarse mediante la utilización de las siguientes dos etapas. El tratamiento de la apropiada 1,2-fenilendiamina, con bromuro de cianogeno (Johnson, et al, J. Med. Chem., 1993, 36: 3361) en un disolvente polar, tal como, MeOH, proporciona el 2-aminobencimidazol. La condensación del 2-aminobencimidazol con un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, el fosfonato de dietil(carboximetilo), mediante la utilización de condiciones standard de acoplamiento (Klausner, et al, Synthesis, 1972, 453), proporcionará el fosfonato del enlace de amida. Los 2-aminobencimidazoles, pueden también prepararse a partir del 2-bromobencimidazol, vía el 2-azidobencimidazol, mediante la utilización de procedimientos conocidos (Chem. Rev. 1988, 88: 297).

55

60

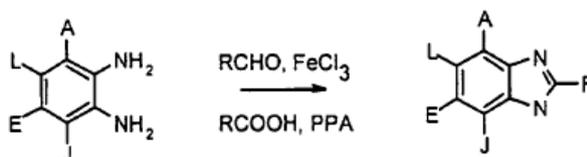
#### III.3.d) Ciclización para generar un sistema de anillos de bencimidazol

El sistema de anillos de bencimidazol de la fórmula 8, de una forma preferible, se ensambla, de una forma preferible, mediante la condensación de 1,2-fenilendiaminas sustituidas, con un aldehído (RCHO, en donde, R es, por ejemplo, alifática, heteroalifática, aromática o heteroaromática, etc.), mediante la utilización de conocidos procedimientos; (a)

65

en presencia de sales de  $\text{Fe}^{3+}$ , de una forma preferible,  $\text{FeCl}_3$ , en disolventes polares tales como DMF, EtOH etc., (b) reflujo en disolventes no polares tales como tolueno, seguido de oxidación, de una forma preferible, con yodo (Bisticchi et al., Collect. Czech. Chem.

C, 1985, 50(9): 1959.); (c) en los casos de aldehídos protegidos, la primera condensación, puede llevarse a cabo en presencia de un ácido orgánico diluido, de una forma preferible,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 10%, en disolventes polares tales como, THF, seguido de oxidación con  $\text{I}_2$ . De una forma alternativa, este acoplamiento, puede llevarse a cabo con anhídrido (RCOOCOR), ácido carboxílico (RCOOH) con el nitrilo (RCN), mediante procedimientos de los cuales se reporta por parte de Hein, et al, en J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 427.; y Applegate, et al, en la patente estadounidense US 5.310.923.



### III.3.e) 1,2-Fenilendiamina sustituida

Las 1,2-4enilenediaminas utilizadas en la preparación de compuestos de la fórmula IV, pueden sintetizarse mediante la utilización de procedimientos que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica.

(a) Los compuestos de la fórmula 6, en donde, R es H, pueden sintetizarse a partir de simples compuestos aromáticos. La mayoría de compuestos aromáticos, tanto si éstos son de alta reactividad como si son de baja reactividad, pueden nitrarse, debido al hecho de que, una gran variedad de agentes nitrantes, se encuentran comercialmente disponibles en el (March, Advanced Organic Chemistry, - Química orgánica avanzada -, Wiley-Interscience, 1992, 522-525). Las aminas aromáticas primarias, se protegen, a menudo, como el N-acetilo, antes de la nitración, mediante el tratamiento con cloruro de acetilo ó anhídrido acético. La nitración de estos derivados de acetaniluros, mediante la utilización de  $\text{HNO}_3$  al 60% y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Monge et al, J. Med. Chem., 1995, 38: 1786; Ridd Chem. Soc. Rev. 1991, 20: 149-165), seguido de desprotección con ácidos fuertes (como, por ejemplo,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HCl, etc.) e hidrogenación (como, por ejemplo,  $\text{H}_2$ , Pd/C;  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ; etc.) de las 2-nitroanilinas, proporcionará las deseadas 1,2-fenilendiaminas sustituidas. De una forma similar, los haluros de arilo (F, Cl, Br, I) sustituidos, pueden también nitrarse, proporcionando compuestos de a-halonitroarilo, los cuales, a continuación de la adición nucleofílica (como, por ejemplo,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ , etc.) y reducción, generarán las diaminas.

(b) Las diaminas de la fórmula 6, en donde, A es  $\text{NO}_2$  y R es H, pueden producirse mediante la utilización del procedimiento de Grivas et. al., Synthesis 1992, 1283 y Tian et al J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1993, 257 y una apropiada o-nitroanilina. Pueden utilizarse una gran variedad de reacciones, para sustituir la o-nitroanilina. Así, por ejemplo, la halogenación de la nitroanilina (como, por ejemplo,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ , etc.) proporciona la correspondiente nitroanilina 4,6-disustituida o monosustituida, la cual puede modificarse adicionalmente, en una etapa posterior. El grupo nitro, puede reducirse con una gran cantidad de reactivos, de una forma preferible, con ditionito sódico, para proporcionar la correspondiente diamina. Esta diamina, se somete, a continuación, a condiciones de nitración, generando, en primer lugar, el 2,1,3-benzoselenodiazol, con dióxido de selenio, seguido de ácido nítrico. Las nitro-1,2-fenilendiaminas sustituidas, se generan mediante el tratamiento del nitro-2,1,3-benzoselenodiazol con yoduro de hidrógeno acuoso, ó  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{S}$  (Nyhammar et al, Acta, Chem. Scand. 1986, B40: 583). Pueden también preverse otros procedimientos, para proteger la diamina.

(c) Los compuestos de la fórmula 6, en donde, R es alquilo ó arilo, pueden sintetizarse mediante la utilización del procedimiento de Ohmori et al, J. Med. Chem. 1996, 39: 3971. La sustitución nucleofílica de los o-halonitrobenzenos mediante el tratamiento con varias alquilaminas, seguido de reducción (como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) del grupo nitro, proporciona los compuestos deseados. De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula 6, en donde, R es H, pueden sintetizarse a partir de estos o-halonitrobenzenos via o-azidonitrobenzenos, seguido de reducción del grupo nitro, para proporcionar el compuesto deseado.

(d) De una forma alternativa, las diaminas de la fórmula 6, en donde, R no es H, se preparan mediante la alquilación reductora de las o-nitroanilinas, con varios aldehídos (como, por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) en presencia de un agente reductor, de una forma preferible,  $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ , seguido de reducción (como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ; Pd/C,  $\text{H}_2$ , etc.) del grupo nitro (Magid et al Tetrahedron Lett. 1990, 31: 5595).

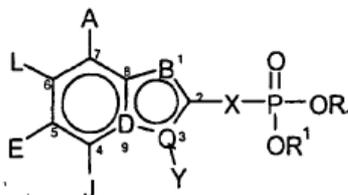
### III.3.f) Preparación del enlace de fosfonato funcionalizado (X).

Los enlaces de fosfonatos funcionalizados (X), se sintetizan tal y como se describe en la sección II.2.f

### II.4) INHIBIDORES A BASE DE INDOL Y 9-AZAINDOL:

La síntesis de los compuestos de indol y de 9-azaindol abarcada por la presente invención incluye, de una forma

típica, alguna o la totalidad de las siguientes etapas: (a) desprotección del éster de fosfonato; (b) sustitución del anillo de heterociclo; (c) modificación del de 2-sustituyente, para introducir un grupo X; (d) síntesis de heterociclo sustituido con fosfonato, mediante el cierre del anillo; (e) síntesis de los derivados 2-nitro- ó 2-aminoalquilbenceno; y (f) preparación del enlace de fosfonato funcionalizado (X).



10

#### III.4.a) Desprotección de éster de fosfonato

La desprotección de éster de fosfonato, se efectúa tal y como se describe en la sección II.2.a.

#### III.4.b) Sustitución del anillo del heterociclo indol Heterociclo

##### i) Introducción del grupo Y en el heterociclo

La introducción del grupo Y, en anillo de pirrol del heterociclo, se realiza, de una forma selectiva, bien ya sea en el carbono, o bien ya sea en el nitrógeno, en dependencia de las condiciones de reacción empleadas. Esta sustitución selectiva del grupo Y, define, también, la regioquímica de los sustituyentes A, L, E, J, en el anillo de benceno. La sustitución, en el carbono (C-3), de la base de indol, puede lograrse mediante la utilización de la química mediatizada mediante paladio (Heck, R. F., *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, - Reactivos de Paladio en síntesis orgánicas -, Academic Press, New York, 1985). De una forma general, estas reacciones, acarrear el acoplamiento de los C3-yodo-indoles ó C3-bromo-indoles, con ácidos borónicos (Pure & Appl. Chem. 1991, 63: 419) y estanaminas (Stille, J. K., et al, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 4630) en presencia de un catalizador de paladio. Los acetilenos terminales, también reaccionan en presencia de cloruro de cobre (I) y catalizador de paladio, en una reacción modificada de Stefens-Castro (Sonogoshira, K., et al, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4467; Sakamoto, T. et al, *Synthesis*, 1983, 312). Estos grupos alquínico ó alquénico, pueden transformarse adicionalmente, a una sustitución de alquénico ó arilo, en una reacción de hidrogenación, mediante la selección de un catalizador específico (Hutchins in Patai, *The Chemistry of Functional groups*, - La química de los grupos funcionales -, Wiley, New York, 1983, 571; Lindlar, H., et al, *Org. Synth. Coll. vol. V*, 1973, 880). Los precursores para estas reacciones de acoplamiento, pueden realizarse mediante halogenación en la posición C-3 del indol, mediante la utilización de reactivos tales como la N-halosuccinimida (Mistry, A. G., et al, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27: 1051) ó bromuro-perbromuro de piridinio (Erickson, K. L., et al, *Syn. Commun.*, 1981, 11: 253).

La introducción de un grupo y, en la posición N-1 del indol, en los compuestos de la fórmula 10, puede obtenerse mediante una alquilación fomentada mediante una base, con haluros ó sulfonatos. Las bases apropiadas, incluyen al carbonato de cesio ó al hidruro sódico en un disolvente aprótico (Guida, W. C., et al, *J. Org. Chem.*, 1981, 46: 3172; Kikugawa, Y., *Synthesis*, 1981, 124). La N-alquilación catalizada mediante paladio, de yoduros de alilo, es también un procedimiento aplicable para introducir los grupos Y (Wolfe, J. P., et al, *J. org. Chem.*, 1996, 61: 1133). De una forma alternativa, pueden utilizarse las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para la N-1-sustitución del heterociclo (Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1981, 1) mediante la utilización de una gran variedad de alcoholes.

##### ii) Sustitución del anillo de benceno del heterociclo

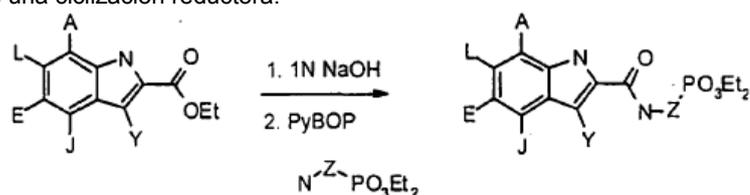
Los sustituyentes A, L, E y J, en la fórmula 10 pueden introducirse mediante reacciones, en el indol o en los precursores de indol. Así, por ejemplo, pueden introducirse sustituyentes, en el heterociclo, mediante reacciones de sustitución (Hegedus, L. S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27: 113), y adicionalmente, convertirse en los grupos funcionales requeridos, en esta etapa. Los grupos funcionales en el anillo de benceno, se transforman, después de la adición del enlace de fosfonato, y antes de la desprotección del diéster de fosfonato.

Los grupos amino, pueden incorporarse a partir de grupos nitro, introducidos mediante la reacción de nitración del heterociclo (Masuda, T., et al, *Heterocycles*, 1987, 26, 1475). La reacción de nitración de los indoles, tiene como resultado una mezcla de 4- y 6- regioisómeros. La selectividad se obtiene en base a los otros sustituyentes en el anillo de benceno. La reducción del grupo funcional nitro, se realiza mediante la utilización de procedimientos tales como la hidrogenación catalítica, o una reducción química, (tal como, por ejemplo, Sn/HCl). De una forma alternativa, la reducción selectiva del grupo nitro, se obtiene mediante la reacción de ditionato sódico, acuoso. Estas condiciones, evitan la hidrogenólisis de los enlaces dobles, o una eliminación reductora de los halógenos (Org. Syn.

Coll. vol 3, 1955, 69). Las aminas, pueden utilizarse para introducir otros grupos, mediante reacciones de diazotización (Wulfman, in Patai The Chemistry de Diazonium y Diazo Groups, - La química de los grupos diazonio y diazo -, Wiley, New York, 1978, 286-297). Se espera, también, el hecho de que, los grupos amina, faciliten otras reacciones de sustitución. La reacción de hlogenación del heterociclo, tiene como resultado la sustitución de A, L, E, J, con isómeros de 4- y 6-amino-indol. Los sustituyentes bromo ó yodo, pueden adicionalmente transformarse en varios sustituyentes, mediante la química de los metales de transición (Heck, R. F., Palladium Reagents in Organic Syntheses, - Reactivos de paladio en síntesis orgánica -, Academic Press, New York, 1985). La estrategia de metalización ideada por parte de Mayer et al. (J. Org. Chem., 1986, 51: 5106), puede utilizarse para sustituir grupos diferentes (como, por ejemplo, CO<sub>2</sub>R, COR, SMe, alquilo, arilo), en la posición 5.

#### III.4.c) Modificación del 2-sustituyente, para introducir el grupo X con fosfonato

Los heterociclos de indol 2-sustituido, pueden convertirse en intermediarios de utilidad para las síntesis de compuestos la fórmula 10. Así por ejemplo, los compuestos de la fórmula 1, en donde, X es metilaminocarbonilo, puede obtenerse mediante un procedimiento de dos etapas, tal y como se muestra abajo, a continuación. Los ésteres indol-2-carboxílicos, se hidrolizan mediante la utilización de condiciones básicas estándar (como, por ejemplo, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Los ácidos carboxílicos resultantes, se acoplan, para formar enlaces de amida (Klausner, et al, Synthesis, 1972, 453; Bodansky, The Practice de Peptide Synthesis, - La práctica de las síntesis de péptidos -, New York, 1984), con fosfonato amino-sustituido, mediante la utilización de agentes de acoplamiento que se son bien conocidos, tales como, Pir-BOP (Tetrahedron Lett., 1991, 32: 6387). Los ésteres indol-2-carboxílicos sustituidos, pueden prepararse, por ejemplo, mediante la síntesis de indoles de Reisser (Rosenmond, P., et al, Ber., 1966, 99: 2504). La reacción, involucra la condensación del 2-nitrotolueno con acetoacetato de etilo, en presencia de una base débil, seguido de una ciclización reductora.



**Z = alquilo, arilo**

Los compuestos de la fórmula 10, en donde, X es carboxipropilo ó sulfonopropilo, pueden prepararse a partir de la reacción del 2-(2-yodoetil)indol y el correspondiente carboxilato de fosfonometilo ó sulfonato de fosfonometilo (Carretero et al., Tetrahedron , 1987, 43, 5125), en presencia de una base (como, por ejemplo, NaH), en disolventes apróticos polares (como, por ejemplo, DMF). Los 2-(2-yodoetil)indoles sustituidos, se preparan mediante la utilización de métodos químicos que son bien conocidos (como, por ejemplo, la síntesis de indoles de Fischer). Para la preparación de los ácidos  $\alpha$ -fosfosulfónicos, véase Magnin, D. R. et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 657.

Si siguiendo procedimientos que se encuentran bien reportados en la literatura especializada, puede utilizarse otra modificación de del 2-sustituyente de los indoles, para sintetizar varios compuestos de la fórmula 10. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 10, en donde, X, es carbonilalquilo, pueden prepararse a partir de 2-carboxialquilindoles, vía conversión de los 2-carboxialquilindoles, en sus correspondientes ácidos cloruros de ácidos, seguido de la reacción de Arbuzov (Chem. Rev. 1984, 84: 577), con un fosfito de alquilo, para proporcionar 2-(2-dialquilfosfonocarboniletil)indoles. Estos  $\alpha$ -cefotofosfonatos pueden convertirse en los  $\alpha$ -hidroxifosfonatos y los  $\alpha,\alpha$ -dihalofosfonatos, (Smyth, et al. Tett. Lett., 1992, 33, 4137). Para otra forma de sintetizar estos  $\alpha,\alpha$ -dihalofosfonatos, véase Martin et al. Tett. Lett., 1992, 33, 1839.

Los indoles 3-sustituidos, pueden bromarse, de una forma selectiva, en la posición 2 (Mistry, A. G., et al, Tetrahedron Lett., 1986, 27: 1051). Estos intermediarios son de utilidad en la preparación de compuestos, en donde, X, es alquilo, arilo, alquilamino, arilamino, alquiltio, y ariltio. Así, por ejemplo, el bromo, puede reemplazarse con dichos grupos, mediante reacciones de sustitución nucleofílica. De una forma alternativa, los fosfonatos que contienen ácidos borónicos, estannatos de alquenilo ó grupos X alquinilo, pueden ser introducidos, mediante métodos químicos mediatizados por (Heck, R. F., Palladium Reagents in Organic Syntheses, - Reactivos de paladio en síntesis orgánica -, Academia Press, New York, 1985). En una ruta alternativa de metalización, los indoles N-sustituidos o protegidos, experimentan una reacción de litación, en la posición 2, la cual es de utilidad, en las reacciones con varios electrofilos (Synthesis, 1991, 1079; Heterociclos, 1992, 33: 173). Los compuestos de la fórmula 10 que contienen alcoxilalquilo, como grupo X, pueden sintetizarse a partir de intermediarios de indol-2-carbinol, obtenidos a partir de la reacción de metalización, mediante extinción con un aldehído (como, por ejemplo, formaldehído). Los grupos fosfonatos, se introducen mediante O-alquilación del hidroxilo, con haluro de dialcoxilfosfonometilo.

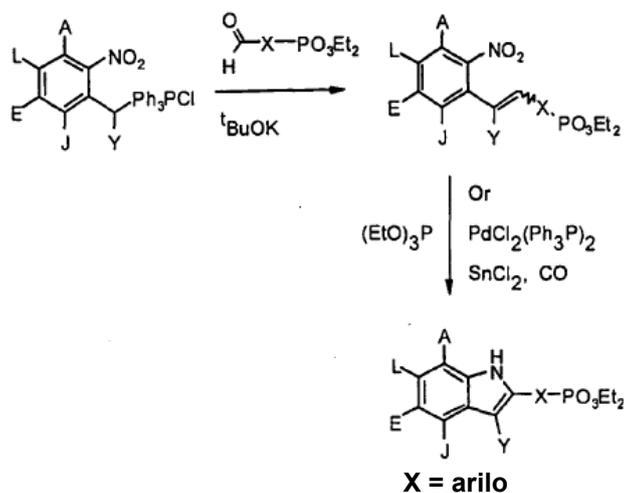
Los compuestos de la fórmula 10, en donde, los sustituyentes X e y, se encuentran fusionados, para proporcionar indoles anillados, pueden realizarse mediante dos procedimientos generales. Los compuestos fusionados alicíclicos,

pueden realizarse mediante la reacción de Diels-Alder, del fosfonato de propargilo, con derivados de 3-vinil-indol (Pindur, U., *Heterocycles*, 1988, 27,1253). Los indoles anillados heterocíclicos, se sintetizan a partir de 2-metilenaminas, mediante reacciones del tipo consistente en la reacción de Heck (*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2659) y también, mediante reacción de cierre del anillo de derivados de triptamina, con aldehídos (Peng, S. Q. et al, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1993, 2: 141; Pellegrini, C., et al, *Tetrahedron-Asymmetry*, 1994, 5: 1979). EL éster de fosfonato, en el heterociclo anillado, puede sustituirse mediante triflato de dialcoxilfosfonometilo (*Tetrahedron Lett.*, 1986, 27: 1477).

#### III.4.d) Síntesis del indol sustituido con fosfonato, mediante el cierre del anillo

Mediante otra ruta sintética, los compuestos de la fórmula 10, se ensamblan, mediante una reacción de cierre del anillo (Sundberg, R. J., *Indoles*; Academic press: San Diego, 1996).

Una de estas secuencias sintéticas, involucran el uso de un arilaldehído sustituido con fosfonato. Este aldehído, se condensa con un iluro de 2-nitrobenzilo, el cual se genera in situ, procediendo a tratar un cloruro de 2-nitrobenziltrifenilfosonio, con una base, como, por ejemplo, tert.-butóxido de potasio. La sal de Wittig, se prepara mediante condiciones usuales, mediante la reacción del haluro de 2-nitrobenzilo, con trifenilfosfina (Murphy, P. B., et al, *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17: 1; Maryanoff, B. E., et al, *Chem. Rev.* 1989, 89: 863).

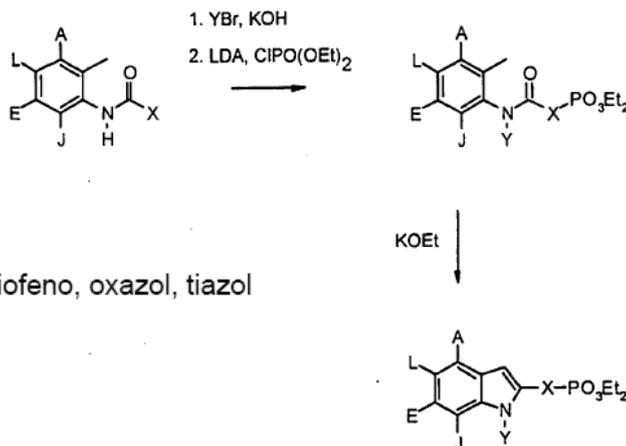


La mezcla diastereomérica obtenida a partir de la condensación, se trata, a continuación, con fosfito de trietilo, bajo condiciones de reflujo. Esta etapa clave, involucra la reducción del grupo nitro y la consiguiente adición del grupo nitreno, en el doble enlace de estireno, dando como resultado un heterociclo de indol sustituido, tal como en la fórmula (Gelmi, M.L., et al, *J.Chem. Soc. Perkin 1*, 1993, 969). Los 2-vinilnitrobenzenos, pueden también prepararse mediante la utilización de otros conocimientos conocidos, tales como, reacciones de acoplamiento catalizadas mediante metales de transición, entre 2-halonitrobenzilo y reactivos de estaño. La secuencia anterior, de arriba, puede utilizarse en la síntesis de los compuestos de la fórmula 10, en donde, X, es un grupo arilo. Pueden prepararse varios arilaldehídos sustituidos con fosfonatos, y utilizarse en esta condensación.

Estos tipos de ciclaciones reductoras, pueden también obtenerse en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{PdCl}_2\text{-SnCl}_2$ , bajo atmósfera de monóxido de carbono (Akazome, M., et al, *Chem. Lett.* 1992, 769). Otro método sintético catalizado mediante metales de transición, propuesto por Larock, R. C., et. al, (*J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 6689), es también apropiado, para obtener compuestos de la fórmula 1, mediante reacción de cierre del anillo.

Otro procedimiento de cierre del anillo, de utilidad para las síntesis de indoles, es el consistente en la reacción de ciclización catalizada mediante paladio, entre 2-haloanilina y un alquilo, alqueno ó cetona (*J. Org. Chem.*, 1997, 62(9), 2676; 62(19), 6464, 6507). De una forma más importante, este procedimiento propuesto, se ha adoptado la síntesis combinatoria de indoles, en fase sólida, el cual puede aplicarse para la síntesis de inhibidores de indol-FBPasa (*Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(13), 2307).

Los compuestos de la fórmula 10, se preparan, también, a partir de la ciclización de la amida trisustituida con o-toluidina, conocida como síntesis de indol de Madelung (Brown, R. K., *Indoles*, Wiley New York 1972 Part 1; Houlihan, W. J., et al, *J. Org. Chem.*, 1981, 46: 4511). La amida, se cicliza en condiciones de reacción de Madelung, modificadas, en presencia de etóxido de potasio. El precursor de ciclización, se preparara mediante la N-alquilación de la amida, seguido del tratamiento con una base no nucleofílica, tal como LDA, y extinción del anión heteroarilo, con fosfonato de clorodialquilo. La amida de partida, es un producto de adición de o-toluidina sustituida, y cloruro de ácido.



5

10

15

Los fosfonatos de 2-acilaminobencilideno, conducen, también, a indoles, mediante una reacción de Witing intramolecular, con un grupo amidocarbonilo (Le Corre, M., et al, Tetrahedron, 1985, 41: 5313; Capuano, L., et al, Chem. Ber., 1986, 119: 2069).

20

De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula 10, pueden obtenerse a partir de bromuro de 2-amino-bencílico sigilado, procediendo a tratar las orto-toluidinas, con 2 equivalentes de agente de litiación (como, por ejemplo, n-BuLi) y TMSCl seguido de bromación. Las mezclas de intermediarios organometálicos, se preparan, a continuación, mediante reacciones con Zn, y un complejo de cobre soluble (CuCN·2LiCl). Este intermediario reactivo, experimenta una ciclización, con un cloruro de acilo, para proporcionar compuestos altamente sustituidos (Chen, H. G., et al, Tetrahedron Lett. 1989, 36: 4795; Bartoli, G., et al, J. Chem. Soc. Chem Commun., 1988, 807).

25

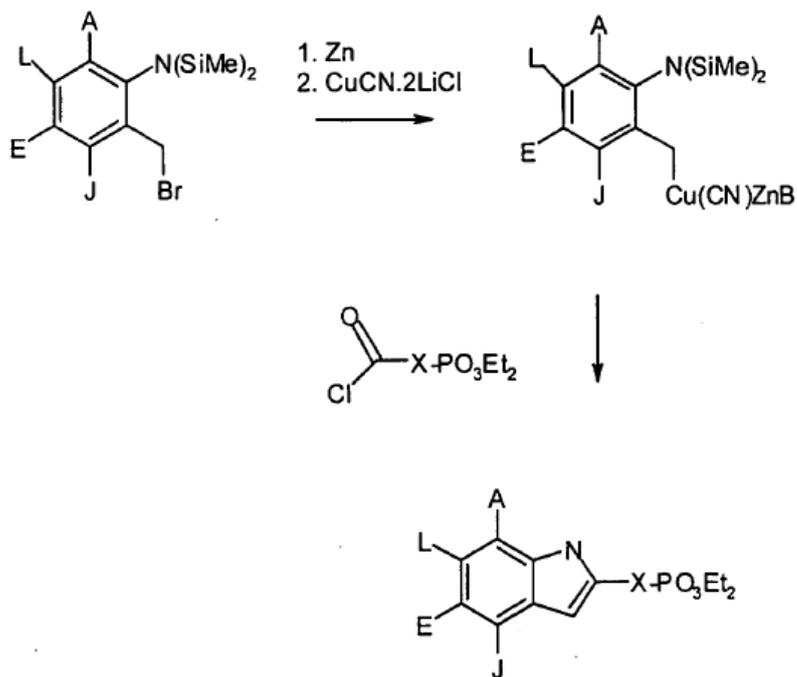
30

35

40

45

50



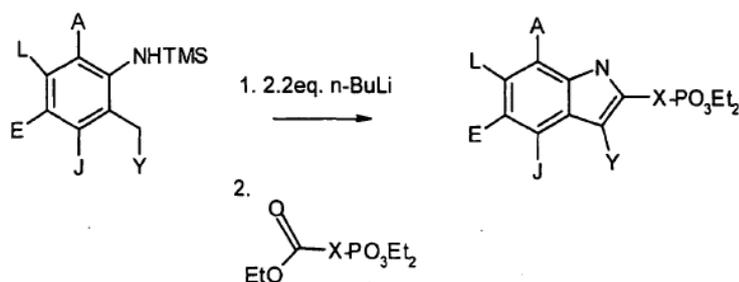
55

60

De una forma alternativa, los heterociclos C-2- y C-3-sustituidos de la fórmula 10, pueden prepararse mediante la condensación de un éter de ácido carboxílico, con un intermediario de organodilitio, de N-trimetilsililtoluidina. La adición inversa de este intermediario de organodilitio, a una solución de un éster alquílico de arilo ó etilo, tiene como resultado un heterociclo sustituido (Smith, A. B., et al, Tetrahedron Lett. 1985, 26: 3757; Li, J. P., et al, Synthesis, 1988, 73).

65

5



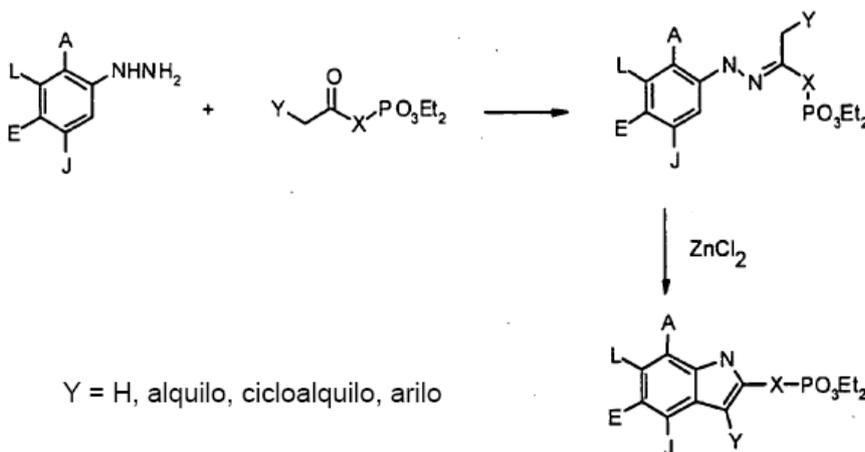
10

15

20

En otro procedimiento clásico conocido como la síntesis de indoles, de Fischer, pueden sintetizarse los compuestos de la fórmula 10, a partir de arilhidrazina con aldehído o cetona, vía la formación de hidrazona. La readaptación signotrópica [3.3] catalizada con ácidos de Lewis, seguida de la ciclización de la enamina, tiene como resultado un diol sustituido (Robinson, The Fischer indole synthesis, - La síntesis de Fischer, de indoles -; Wiley: New York, 1983). El cloruro de zinc, es el reactivo utilizado, de la forma más frecuente, entre muchas condiciones conocidas, si bien, no obstante, varios haluros metálicos ó (como, por ejemplo, el ácido acético, el ácido sulfúrico), fomentan también la reacción (Synthesis, 1980, 2222). Se utilizan ácidos débiles, en la síntesis de conocidos indoles C-2- y C-3-fusionados (Simuzu, I., et al, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19: 2561).

25



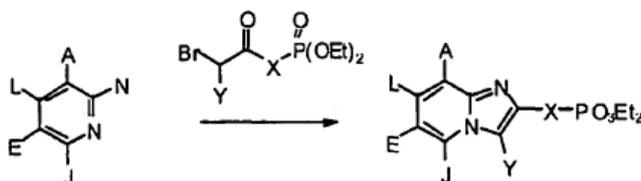
30

35

40

El 9-azaindol sustituido con fosfonato (también conocido como imidazopiridina) puede también sintetizarse vía reacciones de cierre del anillo (Heterocycles, 1997, 45(5), 897; Synthesis, 1996, 927). Una procedimiento de utilidad para la síntesis del 9-azaindol, es la reacción de ciclización entre la 2-aminopiridina y las  $\alpha$ -halocetonas (como, por ejemplo, la  $\alpha$ -bromocetona, la  $\alpha$ -clorocetona) y derivados de la cetona, tal y como se muestra abajo, a continuación (J. Heterocicl. Chem., 1989, 26, 1875).

50



55

60

65

Es ventajoso, el tener una presencia del éster de fosfonato, en el segmento de  $\alpha$ -bromocetona, si bien, no obstante, el fosfonato, puede también introducirse en un 9-azaindol existente. Así, por ejemplo, el 2-fosfonometilaminocarbonil-9-azaindol, puede prepararse a partir del 2-etoxicarbonil-9-azaindol (susceptible de poderse obtener, vía la reacción de ciclización entre la 2-aminopiridina y el bromopiruvato de etilo) tal y como se describe en la sección II.4.b (Modificación del 2-sustituyente para introducir el grupo X con fosfonato). El 2-fosfonometoximetil-9-azaindol, puede también sintetizarse a partir del 2-etoxicarbonil-9-azaindol, mediante la siguiente secuencia: reducción del grupo 2-etoxicarbonilo, al grupo 2-hidroximetilo, seguido de alquilación con haluro de dialquilfosfonometilo (de una forma preferible, yoduro) tal y como se describe en la sección II.4.b. Otras modificaciones del 9-azaindol, pueden conducirse de la forma que se ha descrito anteriormente.

## II.4.e) Síntesis de derivados de 2-nitro- ó 2-aminoalquilbencenos:

Se obtienen bloques de construcción para núcleos de benceno sustituido, mediante la nitración de alquilbencenos. Esos compuestos, pueden adicionalmente transformarse a 2-aminoalquilbencenos. Los 2-aminoalquilbencenos, pueden también obtenerse a partir de la alquilación de derivados de anilina. Pueden llevarse a cabo una gran variedad sustituciones, en estos grupos, siguiendo procesos químicos (March, J., Advanced Organic Chemistry, - Química orgánica avanzada -, J. Wiley, New York, 1992, 501-568). Los precursores de N-acilo y N-alquilo, pueden obtenerse mediante los procedimientos que se han mencionado anteriormente.

## II.4.f) Síntesis del enlace (grupo X) del diéster de fosfonato.

Los enlaces funcionalizados (X) de fosfonatos, se sintetizan de la forma que se describe en la sección II.2.f

## Formulaciones

Los compuestos de la invención se administran oralmente en una dosis total, diaria, que va desde aproximadamente 0,1 mg/kg/dosis hasta aproximadamente 100mg/kg/dosis, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,3 mg/kg/dosis, hasta aproximadamente 30 mg/kg/dosis. El rango de dosis mayormente preferido, es el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0,5 mg/kg hasta los 10 mg/kg (desde aproximadamente 1 nmol/kg/dosis hasta aproximadamente 20 nmoles/kg/dosis). Puede preferirse el uso preparaciones que se liberan a través del tiempo, para controlar la tasa de liberación del ingrediente activo. La dosis, puede administrarse en muchas dosis divididas, de la forma que sea conveniente. in Cuando se utilizan otros procedimientos (como, por ejemplo, la administración intravenosa), los compuestos se administran entonces, al tejido afectado, a una tasa que va desde los 0,3 nmol/kg/minuto hasta los 300 nmoles/kg/minuto, de una forma preferible, desde los 3 nmol/kg/minuto hasta los 100 nmoles/kg/minuto. Dichas tasas, se mantienen fácilmente, cuando estos compuestos se administran intravenosamente, de la forma que se discutirá abajo, a continuación.

Para los propósitos de esta invención, los compuestos, pueden administrarse mediante una gran variedad de medios, incluyendo a la vía parenteral, oralmente, la vía de proyección pulverizada mediante inhalación, tópicamente, o rectalmente, en formulaciones que contienen soportes (portadores), adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, tal y como se utiliza aquí, incluye a las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales, con una gran variedad de técnicas de infusión. La inyección intraarterial e intravenosa, tal y como se utiliza aquí, incluye la administración mediante catéteres. La administración oral, es la que se prefiere, de una forma general.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo, pueden ser en cualquier forma apropiada para los procedimientos previstos para la administración. Cuando se utilizan para el uso oral, puede prepararse, por ejemplo, tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, materias en polvo o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones previstas para el uso oral, pueden prepararse en concordancia con cualesquiera de los procedimientos que se conocen en el arte especializado de la técnica, para la fabricación de composiciones farmacéuticas y, tales tipos de composiciones, pueden contener uno o más agentes, incluyendo a los agentes edulcorantes, los agentes saborizantes (condimentos), los agentes colorantes, y los agentes conservantes, con objeto de proporcionar una preparación apetitosa. Son aceptables, las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente activo, no tóxico, el cual sea aceptable para la fabricación de tabletas. Estos excipientes, pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico o el carbonato sódico, la lactosa, el fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como el almidón de maíz, o el ácido algínico; los agentes ligantes, tales como el almidón, la gelatina o la acacia; y agentes lubricantes, tales el estearato magnésico, el ácido esteárico, o el calcio. Las tabletas, pueden ser del tipo no recubiertas, o pueden encontrarse recubiertas, mediante técnicas conocidas, incluyendo la microencapsulación, con objeto de retardar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, mediante ello, proporcionar una acción sostenida, durante un período de tiempo más prolongado. Así, por ejemplo, puede utilizarse un material retardante del tiempo, tal como un monoestearato de glicerilo ó un diestearato de glicerilo, solo o con cera.

Las formulaciones para el uso oral, pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura, en donde, el ingrediente activo, se encuentra mezclado con un diluyente sólido inerte, tal como por ejemplo el fosfato cálcico, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde, el ingrediente activo, se encuentra mezclado con agua o con una medio aceitoso, tal como el aceite de coco, la parafina líquida o el aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la presente invención, contienen los materiales activos, en mezcla con excipientes que son apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales tipos de excipientes, incluyen a los agentes de suspensión, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, al alginato cálcico, la polivinilpirrolidona, la goma de tragacanto y la goma de acacia, y agentes dispersantes o agentes humecantes o mojanter, tales como los fosfátidos de origen natural (como, la lecitina), un producto de condensación

de un óxido de alquileo con un ácido graso (como por ejemplo, el poli(estearato de oxietileno)), un producto de condensación de un óxido de etileno, con un alcohol alifático de cadena larga (como, por ejemplo, el heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de un óxido de etileno con un derivado de un ácido graso, y un anhídrido de hexitol (como por ejemplo, el poli(monooleato de oxietilensorbitán)). La suspensión acuosa, puede también contener uno o más conservantes, tales como el p-hidroxi-benzoato de etilo ó de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes (condimentos), y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa y la sacarina.

Las suspensiones aceitosas u oleas, pueden formularse procediendo a suspender el ingrediente activo, en un aceite vegetal, tal como el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el aceite de sésamo, o el aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como la parafina líquida. Las suspensiones orales, pueden contener un agente espesante, tal como la cera de abeja, la parafina dura, o el cetilalcohol. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los que se han presentado anteriormente, arriba, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones, pueden conservarse, mediante la adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico.

Las materias en polvo y gránulos dispersables de la presente invención, que son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa, mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo, en mezcla con un agente dispersante o humectante (mojante), un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, apropiados, se ejemplifican mediante aquéllos que se han dado a conocer anteriormente, arriba. Pueden también encontrarse presentes excipientes adicionales, tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes saborizantes y agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden también encontrarse en forma de emulsiones del tipo aceite en agua. La fase de aceite, puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o un aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes apropiados, incluyen a las gomas de origen natural, tales como la goma de acacia, la goma de tragacanto, los fosfátidos de origen natural, tales como la lecitina de soja, los ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos, los anhídridos de hexitol, tales como el monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de estos ésteres parciales, con óxido de etileno, tal como el monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión, puede también contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

Los jarabes y elixires, pueden formularse con agentes saborizantes, tales como el glicerol, el sorbitol o la sacarosa. Tales tipos de formulaciones, pueden también contener un emoliente, un edulcorante, un edulcorante, o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden ser en forma de una preparación inyectable, estéril, tal como una suspensión acuosa ó oleaginoso, inyectable, estéril. Esta suspensión, puede formularse en concordancia con el arte especializado conocido, de la técnica, mediante la utilización de aquéllos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, apropiados, los cuales se han mencionado anteriormente, arriba. La preparación inyectable, estéril, puede también ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente parateralmente inyectable, no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o preparada como una materia en polvo liofilizada. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse, cabe citar el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro sódico isotónica. Adicionalmente, además, los aceites fijos estériles, pueden emplearse, de una forma conveniente, como disolvente o como medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo, suave, incluyendo los monodiglicéridos o los diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los aceites grasos, tales como el ácido oleico, pueden también utilizarse, del mismo modo, en la preparación de los inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de soporte, para producir una forma de dosificación individual, variará en dependencia del huésped tratado y del modo particular de administración. Así, por ejemplo, a una formulación de liberación durante el transcurso del tiempo, pretendida para la administración oral a humanos, puede contener de 20  $\mu\text{mol}$  a 2000  $\mu\text{mol}$  (desde aproximadamente 10 mg hasta 10000 mg) de ingrediente activo, mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de un material portador o de soporte, la cual puede variar dentro de unos márgenes correspondientes a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 95%, de las composiciones totales. Se prefiere el hecho de que, la composición farmacéutica, se prepare de tal forma que, ésta, proporcione unas cantidades fácilmente mesurables, para la administración. Así, por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa, debería contener una cantidad de ingrediente activo, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0,05  $\mu\text{ml}$  hasta los 50  $\mu\text{ml}$  (aproximadamente, desde 0,025 mg hasta 25 mg), por mililitro de solución, con objeto de que pueda acontecer la infusión, a un volumen apropiado, a una tasa de aproximadamente 30 ml/hora.

Tal y como se ha anotado anteriormente, arriba, las formulaciones de la presente invención, apropiadas para la administración oral, pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos o tabletas, conteniendo, cada una de ellas, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como una materia en polvo o

gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida, del tipo aceite en agua, o como una emulsión líquida del tipo agua en aceite. El ingrediente activo, puede también administrarse como un bolo, como un electuario, o como una pasta.

5 Una tableta, puede fabricarse mediante la compresión o mediante moldeo, de una forma opcional, con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas, pueden prepararse procediendo a comprimir, en una máquina apropiada, el ingrediente activo, en una forma de susceptible de fluir libremente, tal como una materia en polvo o gránulos, opcionalmente, mezclados con un ligante (como, por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente desintegrante (como, por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada) un agente activo de superficie o tensioactivo, o un agente dispersante. Las tabletas moldeadas, pueden fabricarse procediendo a moldear, en una máquina apropiada, una mezcla del compuesto en polvo, humedecido con un diluyente líquido, inerte. Las tabletas, pueden opcionalmente recubrirse o proveerse con una entalladura o muesca, y pueden formularse, de tal forma que éstas proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo, en su interior, mediante la utilización de, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en unas proporciones variables, para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas, pueden encontrarse opcionalmente provistas de un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino, distintas que el estómago. Esto es particularmente ventajoso, con los compuestos de la fórmula 1, cuando tales tipos de compuestos, son susceptibles a una hidrólisis ácida.

20 Las formulaciones apropiadas para la administración tópica, en la boca, incluyen a pastillas que comprenden el ingrediente activo, en una base saborizada (condimentada), usualmente, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo, en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y lavados de boca colutorios, los cuales comprenden el ingrediente activo, en un portador o soporte líquido apropiado.

25 Las formulaciones para la administración rectal, pueden presentarse como un supositorio, con una base apropiada, la cual comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

30 Las formulaciones apropiadas para la administración vaginal, pueden presentarse como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o proyecciones pulverizadas (spray), las cuales contengan, adicionalmente al ingrediente activo, tales tipos de portadores o soportes, los cuales se conocen, en el arte especializado de la técnica, como siendo apropiados.

35 Las formulaciones apropiadas para la administración parenteral, incluyen a las soluciones de inyección, estériles, isotónicas, acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos, los cuales convierten a la formulación en isotónica, con la sangre del recipiario pretendido; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. La formulaciones, pueden presentarse en recipientes sellados, de dosis unitarias, o de dosis múltiples, como por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un condición secada mediante congelación (liofilizada), requiriendo únicamente la adición del portador o soporte líquido, estéril, como por ejemplo, agua, para las inyecciones, previamente al uso. Las soluciones y suspensiones de inyección, pueden prepararse a partir de materias en polvo, gránulos o tabletas, estériles, del tipo que se ha descrito previamente.

45 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquéllas que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria, o una fracción apropiada de ésta, o un fármaco.

50 Se entenderá no obstante el hecho de que, el nivel específico de la dosis, para una paciente particular, dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico emplead; la edad; el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta de los individuos que se estén tratando; el tiempo y la ruta de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de una enfermedad particular que esté experimentando terapia, tal y como se comprenderá por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

#### EJEMPLOS

55 Los compuestos de los profármacos de la presente invención, sus intermediarios, y su preparación, podrá entenderse adicionalmente, mediante los ejemplos, los cuales ilustran algunos de los procedimientos, mediante los cuales se preparan estos compuestos. Estos ejemplos, no deberían no obstante interpretarse como siendo específicamente limitativos de la invención, y las variaciones de los compuestos, ahora conocidos, o desarrollados posteriormente, se consideran como cayendo dentro del ámbito de la presente invención, de la forma que ésta se reivindica posteriormente.

65 Los compuestos de la fórmula II, se preparan en concordancia con los procedimientos de la literatura especializada, con modificaciones y adiciones que se comprenderán bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. De una forma general, estos compuestos, se sintetizan mediante el procedimiento de

Srivastava, J. Med. Chem. 19, 1020 (1976). Otra metodología, es la que se describe por parte de Wood et al., J. Med. Chem. 28: 1198-1203 (1985); Sagi et al., J. Med. Chem. 35: 4549-4556 (1992); Paul, Jr. J. Med. Chem. 28: 1704-1716 (1985); Cohen et al., J. Am. Chem. Soc. 95: 4619-4624 (1973).

- 5 Los compuestos de las fórmulas III-V, se preparan en concordancia con los procedimientos descritos en sección III, facilitada anteriormente, arriba.

Los compuestos de la fórmula I, se preparan mediante la utilización de procedimientos que se detallan en los ejemplos que se facilitan a continuación.

- 10 Ejemplo 1:

Procedimiento general para profármacos anillados de 1',3'-ciclohexilo, mediante la reacción de cloruro de tionilo.

- 15 Se procedió a calentar una suspensión de 1 mmol de ácido fosfónico en 5 ml de cloruro de tionilo, a la temperatura de reflujo durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, y se evaporó hasta secado. Al residuo resultante, se le añadió una solución de 1 mmol de alcohol y 2,5 mmol de piridina en 3 ml de cloruro de metileno. Después de proceder a agitar, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, la reacción se desarrolló, y se sometió a cromatografía.

- 20 Los compuestos que siguen a continuación, se desarrollaron de este modo:

- 1.1: 6-Amino-8-(5'-hidroxil-1',3'-ciclohexil)fosfonofuranil-9-fenetilpurina. Análisis calculado para C<sub>23</sub> H<sub>24</sub> N<sub>5</sub> O<sub>5</sub> P + 0,15 H<sub>2</sub>O: C: 57,06 ; H: 5,06 ; N: 14,47. Encontrado: C 56,84; H: 4,83; N: 14,38.
- 25 1.2: 6-Amino-8-(5'-hidroxil-1',3'-ciclohexil)fosfonofuranil-9-neopentilpurina, isómero menor. Rf=0,4 10% Me-OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. mp = 248 - 250 °C; Análisis calculado para C<sub>20</sub> H<sub>26</sub> N<sub>5</sub> O<sub>5</sub> P + 0,5 H<sub>2</sub>O: C: 52,63; H: 5,96; N: 15,34. Encontrado: C: 52,62; H: 5,70; N: 15,32.
- 1.3: 6-Amino-8-(5'-hidroxil-1',3'-ciclohexil)fosfonofuranil-9-neopentilpurina, isómero mayor. Rf=0,35 10% Me-OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. mp = 225 - 230°C; Análisis calculado para C<sub>20</sub> H<sub>26</sub> N<sub>5</sub> O<sub>5</sub> P + 0,5 H<sub>2</sub>O: C: 52,63; H: 5,96; N: 15,34.
- 30 1.4: 6-Cloro-4,5-dimetil-1-ciclopropilmetil-2-[1'-hidroxi-3',5'-ciclohexilfosfono-5-furanil]bencimidazol. mp = 211 - 215°C; Análisis calculado para C<sub>23</sub> H<sub>26</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> P + 2/3H<sub>2</sub>O: C: 56,50; H: 5,64; N: 5,73. Encontrado : C 56,65; H: 5,54 ; N: 5,64.
- 1.5: 6-Cloro-4,5-dimetil-1-ciclopropilmetil-2-[1'-acetilhidroxi-3',5'-ciclohexilfosfono-5-furanil]bencimidazol, isómero menor. Rf=0,35 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P + 1,5H<sub>2</sub>O: C: 55,00 ; H: 5,72; N: 5,13. Encontrado: C: 55,19; H: 5,31; N: 4,65.
- 35 1.6: 6-Cloro-4,5-dimetil-1-ciclopropilmetil-2-[1'-acetilhidroxi-3',5'-ciclohexilfosfono-5-furanil]bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,4 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P + 0,75H<sub>2</sub>O+0,1EtOAc: C: 56,37; H: 5,64; N: 5,18. Encontrado: C: 56,68; H: 5,69; N: 4,80.
- 1.7: 6-Cloro-1-isobutil-2-{2-[5-(1'-hidroxi-3',5'-ciclohexil)fosfono]furanil}bencimidazol, isómero menor. Rf=0,60 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. mp = >220°C; Análisis calculado para C<sub>21</sub> H<sub>24</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> P + 1/3H<sub>2</sub>O: C: 55,21; H: 5,44; N: 6,13. Encontrado: C: 55,04; H: 5,50; N: 6,00.
- 40 1.8: 6-Cloro-1-isobutil-2-{2-[5-(1'-hidroxi-3',5'-ciclohexil)fosfono]furanil}bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,55 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. mp = >220°C; Análisis calculado para C<sub>21</sub> H<sub>24</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> P : C: 55,94; H: 5,37; N: 6,21. Encontrado: C: 55,73; H: 5,34; N: 6,13.
- 45

Ejemplo 2:

Preparación de los ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 1'-sustituidos.

- 50 Se prepararon los siguientes compuestos, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1: que

- 2.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-(2-(5-(1'-R-fenil-1',3'-propil)fosfono)furanil)bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,77 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. mp = 204 - 206 °C; Análisis calculado para C<sub>24</sub> H<sub>24</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> P: C: 61,22; H: 5,14; N: 5,95.
- 55 Encontrado: C: 60,95; H: 5,01; N: 5,88.
- 2.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-(2-(5-(1'-R-fenil-1',3'-propil)fosfono)furanil)bencimidazol, isómero menor. Rf=0,72 en 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P+H<sub>2</sub>O: C: 58,96; H: 5,36; N: 5,73. Encontrado: C: 58,85; H: 5,48; N: 5,55.
- 2.4: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1S-(4-nitrofenil)-2R-acetilamino-propan-1,3-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,35 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Masa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>P: MH+473: Encontrada MH+573.
- 60 2.5: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1S-(4-nitrofenil)-2R-acetilamino-propan-1,3-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, menor. Rf=0,35 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>P+1,6H<sub>2</sub>O+0,25CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C: 50,61; H: 4,81; N: 8,99. Encontrado: C: 50,25; H: 4,37; N: 9,01.
- 2.6: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1S-(4-metiltiofenil)-2S-acetilamino-propan-1,3-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS+1H<sub>2</sub>O+0,35CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C: 52,83; H: 5,14; N: 6,76. Encontrado: C: 52,44; H: 4,76; N:
- 65

6,59.

Ejemplo 3:

5

Preparación de los ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 1'-furan-sustituídos.

10 Etapa A. A una solución de 2-furaldehído (3 g, 31,2 mmol) en THF (60 ml), se le añadió 1 M bromuro de vinil-magnesio en THF (34 ml) a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de una hora, se procedió a añadir una solución de un complejo 1M BH<sub>3</sub>.THF en THF. La reacción, se interrumpió, extinguiéndose con 3N NaOH (20 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml), a una temperatura de 0°C. Se procedió a separar y a concentrar la fracción orgánica. El producto crudo, se cromatografió, procediendo a eluir con metanol-diclorometano al 5%, para proporcionar el 2-(3-furil)propano-1,3-diol (1 g, 22%).

15 Etapa B. El profármaco, se preparó, siguiendo el procedimiento tal y como se describe en el Ejemplo 1.

3.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(3-furil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión 160 - 162 °C. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P+0,4H<sub>2</sub>O: C: 56,45; H: 4,91; N: 5,99. Encontrado: C: 56,67; H: 4,82 ; N: 5,68.

20

Ejemplo 4:

Preparación de ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 1'-piridil-sustituídos:

25 Etapa A: (J. Org. Chem., 1957, 22, 589)

30 A una solución de 2-piridinpropanol (10g, 72,9 mmol) en ácido acético (75ml), se le añadió, lentamente, peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 80°C durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La reacción, se concentró, bajo la acción del vacío y el residuo, se disolvió en anhídrido acético (100 ml) y se calentó a una temperatura de 110° C, durante el transcurso de toda la noche. El anhídrido acético, se evaporó, después de haberse completado de la reacción. La cromatografía de la mezcla, procediendo a eluir con metanol - cloruro de metileno (1:9) dio como resultado 10,5 g (60%) de diacetato puro.

35 Etapa B:

A una solución de diacetato (5g, 21,1mmol) en metanol - agua (3:1, 40 ml) se le añadió carbonato potásico (14,6 g, 105,5 mmol). Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se concentró. El residuo se cromatografió, procediendo a eluir con metanol-cloruro de metileno (1:9) para proporcionar 2,2g (68%) de diol cristalino.

40

Etapa C:

El procedimiento para el acoplamiento, es el mismo que se describe en el Ejemplo 1.

45 De esta forma, se prepararon los siguientes compuestos:

4.1: 6-Amino-9-neopentil-8-{2-[5-(1'-(2-piridil)propan-1',3'-il)fosfono]furanil}purina. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P+0,75H<sub>2</sub>O+1HCl: C: 50,97; H: 5,35; N: 16,21. Encontrado: C: 51,19; H: 5,02 ; N: 15,91.

50 4.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(2-piridil)-propan-1',3'-il] fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P+1,5H<sub>2</sub>O+0,3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C: 53,37; H: 5,11; N: 8,01. Encontrado: C: 53,23; H: 4,73 ; N: 7,69.

4.3: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(4-piridil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 165,0° C (dec.); Masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P: MH+454 : Encontrada: MH+454

4.4: 4,5,6,7-Tetrametil-1-isobutil-2-{5-[1-(4-piridil)-propan-1,3-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P+1,25H<sub>2</sub>O: C: 62,84; H: 6,74; N: 8,14. Encontrado: C: 62,82; H: 6,81; N: 8,48.

55 4.5: 5-Cloro-4-metil-1-isobutil-2-{5-[1-(4-piridil)-propan-1,3-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P+0,5H<sub>2</sub>O+0,33HCl: C: 56,86; H: 5,24; N: 8,29. Encontrado: C: 56,97; H: 5,08; N: 8,26.

Etapa D:

60 A una solución de 6-cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(2-piridil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol (172mg, 0,36mmol) en cloruro de metileno, se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (252mg, 0,72mmol) a una temperatura de 0°C. La reacción, se calentó a la temperatura ambiente y se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El disolvente, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. La cromatografía mediante la elución con metanol-cloruro de metileno (5:95) dio como resultado 100 mg (56%) de N-óxido puro.

65

El siguiente compuesto, se preparó de esta forma:

4.4: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(N-oxo-2-piridil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 195,0°C (dec.); Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P+0,25H<sub>2</sub>O+0,25CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C: 54,37; H: 4,71; N: 8,18.  
5 Encontrado: C: 54,77; H: 4,86; N: 7,76.

Ejemplo 5:

Preparación de ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 1'-fenil-sustituídos:

10

Etapas A: (J. Org. Chem., 1988, 53, 911)

A una solución de cloruro de oxalilo (5,7 ml, 97 mmol) en diclorometano (200 ml), a una temperatura de -78 C se le añadió dimetilsulfóxido (9,2 ml, 130 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de -78° C, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, antes de la adición de 3-(benciloxi)propan-1-ol (11 g, 65 mmol) en diclorometano (25 ml). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a una temperatura de -78 C, la reacción, se interrumpió, extinguiéndose, con trietilamina (19 ml, 260 mmol), y se calentó, a la temperatura ambiente. El procesado y la cromatografía de columna mediante elución con diclorometano, dieron como resultado 8 g (75%) de 3-(benciloxi)propan-1-al.  
15

20

Etapas B:

A una solución de 3-(benciloxi)propan-1-al (1 g, 6,1 mmol) en THF, a una temperatura de 0°C, se le añadió una solución 1M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (6,7 ml, 6,7 mmol). La reacción, se calentó a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El procesado y la cromatografía de columna mediante la elución con diclorometano, dio como resultado 0,7 g (44%) de alcohol.  
25

30

Etapas C:

A una solución de éter bencilico(500 mg) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub>-C al 10% (100 mg). La reacción se agitó, bajo atmósfera de gas de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de celite, y se concentró. La cromatografía del residuo mediante la elución con acetato de etilo - diclorometano (1:1) dio como resultado 340 mg (79%) de producto.  
30

35

Etapas D:

El procedimiento para el acoplamiento, es el mismo que se describe en el Ejemplo 1.

Los siguientes compuestos, se prepararon de esta forma:

40

5.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(4-fluorofenil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, isómero menor. R<sub>f</sub>=0,45 en 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Punto de fusión = 207 - 208 °C; Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>CIFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P: C: 58,96; H: 4,74; N: 5,73. Encontrado: C: 59,20; H: 4,64; N: 5,59.

45

5.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(4-fluorofenil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, isómero mayor. R<sub>f</sub>=0,4 en 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Punto de fusión = 176 - 179°C; Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>CIFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P+0,5H<sub>2</sub>O: C: 57,90; H: 4,86; N: 5,63. Encontrado: C: 57,60; H: 4,68; N: 5,54.

Ejemplo 6:

50

Preparación de ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 1'-fenil-sustituídos:

Etapas A: (J. Org. Chem., 1990, 55, 4744)

A una solución de diisopropilamina (4,1 ml, 29,4 mmol) en éter (40 ml), a una temperatura de -78 °C se le añadió 2,5M n-butil-litio (11,8 ml, 29,4 mmol). La reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, antes de la adición de acetato de tert.-butilo (4 ml, 29,4 mmol) en éter (10 ml). Después de un transcurso de tiempo de 20 minutos, se procedió a añadir aldehído (3g, 14 mmol) en éter (10 ml), y se calentó a la temperatura ambiente, a cuya temperatura, se agitó durante un transcurso de tiempo de 16 horas. EL procesado y la cromatografía de columna, mediante la elución con acetato de etilo - diclorometano (1:9) dieron como resultado 3,3 g (33%) de producto de adición.  
55  
60

Etapas B:

A una solución de éster tert.-butílico (1,5 g, 4,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 1M hidruro de litio-aluminio, a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción, se calentó, a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso  
65

de tiempo de 2 horas. La reacción se interrumpió, extinguiéndose, con acetato de etilo, y se procedió a añadir sulfato sódico, acuoso, saturado, para precipitar las sales. El filtrado y concentración, dieron como resultado un diol crudo. La cromatografía de columna mediante la elución con acetato de etilo - diclorometano (1:1) proporcionaron 970 mg (82%) de diol puro.

5 Etapa C:

El procedimiento para el acoplamiento, es el mismo que se describe en el Ejemplo 1

10 Los siguientes compuestos, se prepararon de esta forma:

6.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(3-bromo-4-metoxifenil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,35 en 70% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Punto de fusión = 167 - 169 °C; Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P: C: 51,79; H: 4,35; N: 4,83. Encontrado: C: 51,77; H: 4,25; N: 4,73.

15 6.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[1'-(3-Bromo-4-metoxifenil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, isómero menor. Rf=0,3 en 70% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P+0,55CHCl<sub>3</sub>: C: 47,54; H: 3,99; N: 4,34. Encontrado: C: 47,50; H: 3,89; N: 3,99.

20 Ejemplo 7:

Preparación de éteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 2'-sustituídos:

Etapa A:

25 Monoacetilación del 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol:

A una solución de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1 g, 9,4 mmol) en piridina (7,5 ml) a una temperatura de 0°C, se le añadió, lentamente, anhídrido acético (0,89 ml, 9,4 mmol). La solución resultante, se calentó, a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se cromatografió, procediendo a eluir con metanol-diclorometano (1:9) para proporcionar 510 mg (36%) de acetato puro.

Formación del carbonato de metilo, del 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol:

35 A una solución de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1 g, 9,4 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (7,5 ml), a una temperatura de 0°C se le añadió, lentamente, cloroformiato de metilo (0,79 ml, 9,4 mmol). La solución resultante, se calentó, a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La reacción se concentró, bajo la acción de presión reducida y se cromatografió, procediendo a eluir con metanol - diclorometano (1:4), para proporcionar 650 mg (42%) de carbonato puro.

Etapa B:

El procedimiento para el acoplamiento, es el mismo que se describe en el Ejemplo 1.

45 Se prepararon los siguientes compuestos, mediante la etapa B ó mediante la etapa A y B:

7.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(hidroximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 164 - 165 °C; Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P: C: 53,72; H: 5,22; N: 6,59. Encontrado: C: 53,62; H: 5,18; N: 6,42.

50 7.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(acetoximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 132 - 134 °C; Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P: C: 54,03; H: 5,18; N: 6,00. Encontrado: C: 54,17; H: 4,99 ; N: 5,81.

7.3: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(metoxicarboniloximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 138 - 140 °C; Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P: C: 52,24; H: 5,01; N: 5,80. Encontrado: C: 52,13; H: 5,07; N: 5,51.

7.4: 4-Amino-5-fluoro-7-etil-1-isobutil-2-{5-[2'-(acetoximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P+0,3H<sub>2</sub>O: C: 55,38; H: 5,98; N: 8,42. Encontrado: C: 55,60; H: 6,31; N: 8,02.

7.5: 6-Amino-9-neopentil-8-{5-[2'-(acetoximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}purina. Punto de fusión = 164 - 165 °C; Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>P: C: 51,84; H: 5,65; N: 15,11. Encontrado: C: 52,12; H: 5,77 ; N: 14,59.

60 7.6: 4-Amino-5-fluoro-7-etil-1-isobutil-2- {5-[2'-(ciclohexancarboniloximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión = 62 - 63 °C; Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P: C: 59,89; H: 6,64; N: 7,48. Encontrado: C: 59,97; H: 6,60; N: 7,33.

7.7: 4-Amino-5-fluoro-7-etil-1-isobutil-2-{5-[2'-(hidroximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P+0,6 EtOAc: C: 55,73; H: 6,36; N: 8,33. Encontrado: C: 55,81; H: 6,08 ; N: 8,02.

65 7.8: 4,5,6,7-Tetrametil-1-isobutil-[2-(5-[2-metoxicarboniloximetil)-propan-1,3-il]fosfono)furanil]bencimidazol, isómero

menor. Rf=0,53 en 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P+0,25H<sub>2</sub>O: C: 58,99; H: 6,63; N: 5,50. Encontrado: C: 59,21; H: 6,73; N: 5,48.

7.9: 4,5,6,7-Tetrametil-1-isobutil-[2-(5-[2-(metoxicarboniloximetil)-propan-1,3-il]fosfono)furanil]bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,54 en 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P+H<sub>2</sub>O: C: 57,47; H: 6,75; N: 5,36.

5 Encontrado: C: 57,72; H: 6,86; N: 5,22.

7.10: 5-Cloro-4-metil-1-isobutil-[2-(5-[2-(metoxicarboniloximetil)-propan-1,3-il]fosfono)furanil]bencimidazol, isómero menor. Rf=0,59 en 100% EtOAc. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P+0,75H<sub>2</sub>O: C: 51,77; H: 5,43; N: 5,49. Encontrado: C: 51,80; H: 5,35; N: 5,39.

10 7.11: 5-Cloro-4-metil-1-isobutil-[2-(5-[2-(metoxicarboniloximetil)-propan-1,3-il]fosfono)furanil]bencimidazol, isómero mayor. Rf=0,54 en 100% EtOAc. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P+H<sub>2</sub>O: C: 51,32; H: 5,48; N: 5,44. Encontrado: C: 51,36; H: 5,25; N: 5,25.

Ejemplo 8:

15 8.1: 5-Bromo-1-(β-D-ribofuranosil)-imidazol-4-carboxamida

8.2: 5-Bromo-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribo-furanosil)imidazol-4-carboxamida

20 Se procedió a enfriar una mezcla agitada de AICA-ribósido (200 g, 0,774 mol) en piridina (1200 ml), en un baño de hielo. Se añadió, lentamente, anhídrido acético (310 ml, 2,80 mol), en un transcurso de tiempo de 25 minutos. El baño de hielo, se retiró y, la solución, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 1/2 horas. La TLC (gel de sílice, 9/1 cloruro de metileno / metanol) indicaba el hecho de que, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó, para proporcionar a un aceite de color naranja, pálido. Al aceite, se le añadió éter dietílico (600 ml) y, la mezcla, se agitó vigorosamente. La fase superior de éter, se decantó. El espeso alquitrán, se trituró / decantó, tres veces, con 300 ml de éter. El alquitrán resultante, de tonalidad naranja, se disolvió en etanol caliente (600 ml). Se procedió a agitar la solución, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y, el sólido resultante, se filtró, se lavó con etanol frío (75 ml) y se secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar AICA-ribósido triacetato, 203 g (68 %) [punto de fusión =126,5-128,5 °C; TLC (gel de sílice, 9/1 cloruro de metileno/ metanol): rf = 0,4]. Los lavados con éter dietílico (procedentes da arriba), se combinaron y se almacenaron, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, después de lo cual, se formó un sólido cristalino. El sólido, se filtró, se lavó con etanol frío (50 ml), y se secó, bajo la acción de vacío, para proporcionar 26,5 g adicionales (8,9 %).

35 El AICA-ribósido triacetato (50,0 g, 130 mmol), CuBr<sub>2</sub> (14,5 g, 64,9 mmol), LiBr (45 g, 0,52 mol) y ecetonitrilo (500 ml), se combinaron, bajo atmósfera de argón, y se enfriaron a una temperatura de 15 °C. Se procedió a añadir nitrito de isobutilo (19,3 ml, 162 mmol), mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. El baño de enfriamiento, se retiró y, la solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 hrs. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se repartió entre cloruro de metileno (600 ml) y una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 10% (150 ml). La fase orgánica, se separó, se evaporó a un volumen de 200 ml y se diluyó con acetato de etilo, (250 ml). La solución, se extrajo dos veces con porciones de 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se procedió a añadir gel de sílice (175 g) a la fase orgánica y, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un tampón de Celite y, dicho tampón, se lavó con acetato de etilo (400 ml). El filtrado combinado, se evaporó, para proporcionar 39,6 g de un alquitrán, el cual se disolvió en agua caliente (400 ml) y se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se formó un precipitado de color blanco y, la mezcla, se refrigeró durante un transcurso de tiempo de varias horas. Se procedió a filtrar el sólido, éste se lavó con agua fría (100 ml) y se secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar 20,5 g de una materia en polvo, de aspecto blanquecino (35 %)[punto de fusión = 133-135 °C, TLC (gel de sílice, EtOAc): rf = 0,75].

50 Los análogos de cloro y yodo apropiados, se prepararon mediante la utilización de este procedimiento, con la sustitución de cloruro de cobre(II) ó yoduro de cobre, para el bromuro de cobre(II) bromuro.

Ejemplo 9:

9,1: 5'-monofosfato de 5-bromo-1-(β-D-ribofuranosil)-imidazol-4-carboxamida

55 A[ una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-1-(β-ribofuranosil)-imidazol-4-carboxamida (0,03 g) (procedente del ejemplo 9) en 0,2 ml de fosfito de trietilo, se le añadió oxiclورو de fósforo (0,026 g). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y se diluyó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, hasta que el pH, alcanzara un valor de 8. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, y se hizo pasar a través de una resina de intercambio de iones del tipo Dowex®. La resina, se lavó, en primer lugar, con agua, y a continuación, con una solución 6 M de ácido fórmico, procediendo a eluir el producto, cuyo espectro de NMR, era consistente con su estructura y un análisis elemental satisfactorio.

Ejemplo 10:

65 10.1: 5-Trifluorometil-1-(β-D-ribofuranosil)-imidazol-4-carboxamida

5 A una solución de 3,5 g de AICA-ribósido en ácido tetrafluorobórico acuoso al 50%, se le añadió una solución de 1,71 g de nitrito sódico en 2 ml de agua. La mezcla, se irradió con una lámpara de presión media, en un tubo de cuarzo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y se enfrió a una temperatura de 0°C. El pH se ajustó a un valor de ~5 con una solución de hidróxido sódico, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se cromatografió, sobre sílice, y se eluyó con metanol/cloruro de metileno (3% a 10% MeOH), para proporcionar 5-fluoroimidazol-4-carboxilato de etilo, con un punto de fusión de 153-154 °C.

10 Este compuesto, se disolvió en metanol y, la solución, se saturó con amoníaco, en una bomba de acero. La bomba, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La bomba, se abrió cuidadosamente y el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se cromatografió sobre sílice (1% a 10% de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 5-fluoroimidazol-4-carboxamida, punto de fusión 253-254 °C.

15 Este compuesto (500 mg) se disolvió en hexametildisilazano (5 ml) y se procedió a añadir trimetilclorosilano (0,9 ml). La mezcla, se calentó a una temperatura de 130 °C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, se enfrió y, el disolvente se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se disolvió en 2,4 ml de cloruro de metileno y se añadió a una solución de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribosa (1,96 g) en cloruro de metileno. Se procedió a enfriar la mezcla, a una temperatura de 0°C, y se añadió una solución de tetracloruro de estaño (0,6 ml) en 3,4 ml de cloruro de metileno. La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico, y con agua. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente, se eliminó. Se procedió a cromatografiar el residuo, sobre sílice (cloruro de metileno a 5% metanol/cloruro de metileno) para proporcionar

20 561 miligramos de producto acoplado.

25 El compuesto, se disolvió en metanol y la solución, se saturó con amoníaco y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y el residuo, se trituró con éter. El sólido, se cromatografió sobre sílice (10% metanol / cloruro de metileno). para proporcionar 150 miligramos del producto final.

30 Se prepararon otros análogos 5-sustituídos, mediante este procedimiento de acoplamiento del apropiado imidazol sustituido, 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribosa. Así, por ejemplo, de esta forma, se prepararon el compuesto de 5-metilo (punto de fusión 179-180 °C) y el compuesto de 5-trifluorometilo (punto de fusión 255 °C [descomposición]). Los imidazoles sustituidos, se prepararon mediante el procedimiento general de R. Paul, J. Med. Chem. 1985, 28, 1198-1203.

Ejemplo 11:

40 Preparación de N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-fosfono)furanil)adenina.

Etapa A. Una solución de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1 mmol) en nBuOH, se trató con Et<sub>3</sub>N (1,2 mmol) y neopentilamina (1,05 mmol) a una temperatura de 80°C. Después de un transcurso de tiempo de 12 hora, la mezcla de reacción enfriada,, se evaporó, bajo la acción del vacío y el residuo se cromatografió, para proporcionar la 6-cloro-5-amino-4-(neopentilamino)-pirimidina como un sólido de color amarillo.

50 Etapa B. La 6-cloro-5-amino-4-(2-neopentilamino)pirimidina (1 mmol) en DMSO, se trató con 5-dietilfosfono-2-furaldehído (1,5 mmol) y FeCl<sub>3</sub>-sílice (2,0 mmol), a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La mezcla de reacción enfriada, se filtró, y el filtrado, se evaporó, bajo la acción del vacío. La cromatografía, proporcionó la 6-cloro-N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-dietilfosfono) furanil)purina, como un sólido de color amarillo.

55 Etapa C. 6-Cloro-N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-dietilfosfono)furanil)purina (1 mmol) en THF-DMSO se trató con amoníaco líquido (2 ml) en una bomba de acero. Después de un transcurso de tiempo de 12 horas, la reacción, se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía, para proporcionar la N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-dietilfosfono)furanil)adenina, como un sólido de color amarillo.

60 Etapa D. Una solución de N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-dietilfosfono)furanil)-adenina (1 mmol) en acetonitrilo, se trató con bromotrimetilsilano (10 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 12 horas, la reacción se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se trató con una mezcla de agua y acetonitrilo. El sólido, se recolectó mediante filtrado.

11.1: N<sup>9</sup>-neopentil-8-(2-(5-fosfono)furanil)adenina. Punto de fusión > 230 °C; Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P: C: 47,87; H: 5,16; N: 19,94. Encontrado: C: 47,59; H: 4,92; N: 19,53.

11.2: Ácido 2-{5-[9-(2-Feniletíl)-8-adeninil]}furanilfosfónico. Punto de fusión 242 - 244 °C; Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P + 1,37H<sub>2</sub>O: C: 50,16; H: 4,64; N: 17,21. Encontrado: C: 48,95; H: 4,59; N: 16,80.

65

## Ejemplo 12.

Preparación de la N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-(fosfonometoximetil)adenina.

5 Etapa A. Una mezcla de N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-bromoadenina (1 mmol), tetrakis(trifenil)fosfina)paladio (0,05 mmol), y trietilamina (5 mmol) en DMF, en tubo sellado, se calentó a una temperatura de 110 °C, bajo una presión de 50 psi de monóxido de carbono. Después de un transcurso de tiempo de 24 horas, la mezcla de reacción enfriada, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía, para proporcionar la N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-metoxicarboniladenina, como un sólido de color amarillo.

10 Etapa B. Una solución de N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-metoxicarboniladenina (1 mmol) en tetrahidrofurano, se trató con hidruro de litio-aluminio (1 mmol), a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La extracción y la cromatografía, proporcionaron la N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-hidroximetiladenina, como un sólido de color blanco.

15 Etapa C. Una solución de N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-hidroximetiladenina (1 mmol) en cloruro de metileno, se trató con PBr<sub>3</sub> (1 mmol), a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La extracción y la cromatografía, proporcionaron la N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-bromometil-adenina, como un sólido de color blanco.

20 Etapa D. Una solución de N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-bromometiladenina (1 mmol) en DMF, se trató con una solución de sal sódica de hidroximetilfosfonato de dietilo (1 mmol) en DMF, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La extracción y la cromatografía, proporcionaron la N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-dietilfosfonometoximetiladenina, como un sólido de color blanco.

Etapa E. La N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-dietilfosfonometoximetiladenina se sometió a la Etapa F del Ejemplo 1.

25 12.1: N<sup>9</sup>-ciclohexiletil-8-(fosfonometoximetil)adenina como un sólido de color blanco. Punto de fusión > 250 °C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P + 1H<sub>2</sub>O: C: 46,51; H: 6,76; N: 18,08. Encontrado: C: 46,47; H: 6,71; N: 17,91.

## Ejemplo 13.

Preparación de la 2-metil-6-amino-N<sup>9</sup>-isobutil-8-(2-(5-fosfono)furanil)purina.

35 Etapa A: La 2-metil-4,5,6-triaminopirimidina y 5-dietilfosfono-2-furaldehído se sometió, se sometió a los procedimientos de la Etapa B del Ejemplo 1, para proporcionar 6-la amino-2-metil-8-(2-(5-dietilfosfono)furanil)purina, como un sólido de color amarillo. TLC: R<sub>f</sub> = 0,27, 80 % EtOAc - hexano.

40 Etapa B: Una solución de 6-amino-2-metil-8-(2-(5-dietilfosfono)-furanil)purina (1 mmol) en DMF, se trató con carbonato de cesio (2 mmol) y bromuro de isobutilo (1,5 mmol), a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La mezcla de reacción enfriada, se sometió a extracción y cromatografía, para proporcionar la 6-amino-N<sup>9</sup>-isobutil-2-metil-8-(2-(5-dietilfosfono)furanil)purina, como un sólido de color amarillo. TLC: R<sub>f</sub> = 0,27, 80 % EtOAc - hexano.

Etapa C: La 6-amino-N<sup>9</sup>-isobutil-2-metil-8-(2-(5-dietilfosfono)-furanil)purina, se sometió a la Etapa F.

45 13.1: 6-amino-N<sup>9</sup>-isobutil-2-metil-8-(2-(5-fosfono)-furanil)purina como un sólido de color blanco. Punto de fusión 220 °C. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>PS + 0,25 HBr + 0,25 EtOAc: C: 42,33; H: 4,8; N: 16,45. Encontrado: C: 42,42; H: 4,53; N: 16,39.

## Ejemplo 14.

Preparación del 5-dietilfosfato de 2-furaldehído

55 A una solución de 168 g (1,75 mol) de 2-furaldehído in 500 ml de tolueno, se le añadieron 215,5 ml (1,75 mol) de N,N'-dimetiletilendiamina. La solución, se sometió a reflujo, mediante la utilización de una trampa de Dean Stara, para eliminar el H<sub>2</sub>O. Después de un transcurso de tiempo de 2 horas de reflujo, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. La mezcla de tonalidad oscura resultante, se destiló al vacío (3 mm Hg) y, la fracción a 59-61 °C, se recolectó, proporcionando 247,8 g(85%) de un aceite claro, incoloro.

60 Se procedió a enfriar una solución de 33,25 g (0,2 mol) de furan-2-(N,N'-dimetilimidazolidina) y 30,2 ml (0,2 mol) de tetrametiletilendiamina, en 125 ml de THF, en un baño de hielo seco /IPA. Se añadió una solución de 112 ml n-BuLi en hexano (0,28 mol, 2,5M), mediante procedimiento de goteo, manteniendo la temperatura a un nivel entre -50 y -40 °C, durante el proceso de adición. Se dejó que se calentara la reacción, a una temperatura de 0 °C, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se mantuvo a esta temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos.

65 Se procedió, a continuación, a enfriar la reacción, en un baño de hielo seco/IPA, a una temperatura de -55 °C. Esta

solución enfriada, se transfirió a una solución de 34,7 ml (0,24 mol) de clorofosfato de dietilo, en 125 ml de THF, y se enfrió en un baño de hielo seco /IPA, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, manteniendo la reacción, a una temperatura comprendida entre unos niveles de -50 °C y -38 °C. La reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. Se procedió, a añadir acetato de etilo y H<sub>2</sub>O, al residuo, y las capas, se separaron. La capa de H<sub>2</sub>O, se lavó con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron, bajo la acción de presión reducida, proporcionando 59,6 gramos (98%) de un aceite de color marrón.

A una solución de 59,6 g de 5-dietilfosfonofuran-2-(N,N'-dimetilimidazolidina) en 30 ml de H<sub>2</sub>O se le añadieron 11,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, mediante procedimiento de goteo, hasta que se obtuvo un pH = 1. La mezcla de reacción acuosa, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó, para proporcionar un aceite de color marrón. El aceite de color marrón, se añadió a un columna de sílice, se eluyó con hexano / acetato de etilo. Las fracciones del producto, se reunieron, y se evaporaron, bajo la acción de presión reducida, proporcionando un aceite oscuro, de tonalidad amarilla, 28,2 g (62%).

Los siguientes procedimientos generales, se utilizan en la síntesis de los profármacos de bencimidazol, de origen.

Ejemplo 15:

Procedimientos generales para la preparación de 1,2-fenilendiaminas sustituidas

Procedimiento A:

Etapa A.

Bromación de nitroanilinas.

A una solución de 1,0 mmol de nitroanilina sustituida en 10 ml de CHCl<sub>3</sub> ó una mezcla de CHCl<sub>3</sub> y MeOH(7:1), se le añadió una solución de bromo en 5 ml de CHCl<sub>3</sub> en un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de días, a la temperatura ambiente, el aislamiento extractivo, proporcionó el producto de bromación.

Etapa B.

Reducción de nitroanilinas

A una solución de 1,0 mmol de nitroanilina sustituida, en 15 ml de MeOH, se le añadieron 15 ml de una solución saturada de ditionito sódico. El filtrado seguido de la eliminación del disolvente y la extracción con EtOAc, proporcionó la diamina pura.

Etapa C.

Preparación del 2,1,3-benzoselenadiazol.

A una solución de 1,0 mmol de diamina sustituida en 3 ml de etanol acuoso al 50%, se le añadió una solución de 1,0 mmol de SeO<sub>2</sub> en 1,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla, se espesó rápidamente a una suspensión. El sólido, se separó, se filtró, se lavó con agua, y se secó.

Etapa D.

Nitración de benzoselenadizoles

A una suspensión enfriada (0 °C) de 1,0 mmol de 2,1,3-benzoselenadiazol sustituido, se le añadió mediante procedimiento de goteo, una solución de 2,0 mmol de HNO<sub>3</sub> en 1 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 15°C. La solución, de tonalidad oscura, se vertió sobre hielo, se filtró, se lavó con agua, y se secó.

En el caso del 5-fluoro-7-bromo-2,1,3-benzoselenadiazol, había dos productos, en un valor de relación de 2:1, siendo, el mayor, el compuesto requerido, consistente en el 4-nitro-5-fluoro-7-bromo-2,1,3-benzoselenadiazol. Éste, se extrajo, con tolueno caliente, a partir del subproducto 4-nitro-5-hidroxi-7-bromo-2,1,3-benzoselenadiazol.

Etapa E.

Preparación de la 3-nitro-1,2-fenilendiamina sustituida.

Se procedió a agitar una mezcla de 1,0 mmol de 4-nitro-2,1,3-benzoselenadiazol sustituido, en 3 ml de HI al 57%, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se añadió NaHSO<sub>3</sub> y, la mezcla, se neutralizó con una solución concentrada de NH<sub>3</sub>. El producto, se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (5x10 ml) y, los extractos, se lavaron, se secaron, y se evaporaron.

Procedimiento B:

A partir de 2-nitrohalobencenos:

A una solución de 20 mmol de 2-halonitrobenzeno sustituido en 70 ml de DMF se le añadieron 35 mmol de alquil- ó arilamina a una temperatura de 0°C. Después de un transcurso de tiempo de 0,5 horas, la TLC (acetato de etilo / hexano 2:1) indicaba el hecho de que, la reacción, se había completado. La mezcla de reacción, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica, se secó, y se evaporó, para proporcionar los productos de desplazamiento.

Procedimiento C:

A partir de 2-nitroanilinas:

A una solución de 10 mmol de 2-nitroanilina sustituida, 20 mmol de alquil- ó arilaldehído, y 60 mmol de ácido acético en 30 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron 30 mmol triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura de 0°C. La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de nitrógeno, y se interrumpió, extinguiéndose con una solución saturada de bicarbonato. El producto, se extrajo con EtOAc (3x75 ml) y, el extracto, se lavó, se seco, y se evaporó. El residuo se cromatografió, sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo (3: 1), para proporcionar el producto.

Estas nitroanilinas, puede reducirse a 1,2-fenilendiaminas, mediante el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 2, Procedimiento A, Etapa 2.

Ejemplo 16.

Procedimientos generales para la alquilación

Procedimiento A:

Se procedió a calentar una suspensión de 1,5 mmol de carbonato de cesio, 1,0 mmol de bencimidazol-2-(5-dietilfosfonato)furano sustituido y 1,0 mmol de electrofilo en 5 ml de DMF seca (anhidra), a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 1-16 horas. La extracción y cromatografía, proporcionaron el producto de alquilación.

Ejemplo 17:

Procedimientos generales para el acoplamiento de Pd:

Procedimiento A:

Se procedió a agitar una mezcla de 1,0 mmol del compuesto 2-[(5-dietilfosfonato)furanyl]bencimidazol bromo-sustituido, 2,0 mmol de viniltributiletaño ó aliltributiletaño, y 0,1 mmol de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en 4 ml de DMF, y ésta, se calentó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 1-16 horas. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el compuesto acoplado.

Procedimiento B:

Se procedió a agitar una mezcla de 1,0 mmol de 2-[(5-dietilfosfonato)furanyl]bencimidazol bromo-sustituido, 2,0 mmol de propargilalcohol ó cualquier compuesto provisto de grupos acetilénicos terminales, 0,1 mmol de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y 0,1 mmol de CuI en 1 ml de Et<sub>3</sub>N y 10 ml de CH<sub>3</sub>CN y, ésta, se calentó, a una temperatura de 50-80°C, durante un transcurso de tiempo de 1-16 horas. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el compuesto acoplado.

Procedimiento C:

Se procedió a agitar una mezcla de 1,0 mmol de 2-[(5-dietilfosfonato)furanyl]bencimidazol bromo-sustituido, 5,0 mmol de ácido fenilborónico sustituido, 0,1 mmol de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 5 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y 2 ml de EtOH en 10 ml de diglima, y ésta se calentó, a una temperatura de 80-90°C, durante un transcurso de tiempo de 1-16 horas. La

extracción y la cromatografía, proporcionaron el compuesto acoplado.

Los compuestos de esta forma obtenidos, pueden modificarse según necesidades. Así, por ejemplo, los derivados de vinil-alcohol o de propargil-alcohol, pueden hidrogenarse (véase el Ejemplo 7, Procedimiento A) para proporcionar los derivados del alcohol etílico o del alcohol propílico, respectivamente. Estos alcoholes, pueden modificarse adicionalmente, de la forma que se requiera, vía haluros de alquilo (véase el Ejemplo 6) ó sulfonatos de alquilo etc. para su conversión en un gran número de compuestos alquílicos sustituidos, sometiéndolos a reacciones de sustitución nucleofílica (March, *Advanced Organic Chemistry, Química Orgánica Avanzada* -, Wiley-Interscience, Cuarta Edición, 1992, 293-500). Véase el Ejemplo 5, para la ciclopropanación de derivados de vinilo.

Ejemplo 18.

Ciclopropinación del 4-nitro-7-vinil-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol.

A una suspensión de 1,0 mmol de 4-nitro-7-vinil-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol y 0,1 mmol de Pd(OAc)<sub>2</sub> en 8 ml de éter se le añadió una solución en éter de diazometano (generada a partir de 3,0 g de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina), a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, el disolvente, se eliminó, y el residuo, se sometió a cromatografía, para proporcionar el 4-nitro-7-ciclopropil-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol.

Ejemplo 19.

Halogenación del 4-amino-7-(4-hidroxibutil)-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol.

A una solución enfriada (0°C) de 1,0 mmol de 4-amino-7-(4-hidroxibutil)-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadieron 3,0 mmol de PPh<sub>3</sub> y 3,0 mmol de CBr<sub>4</sub>. Después de un transcurso de tiempo de 40 minutos, a la temperatura ambiente, el disolvente, se eliminó, y el residuo, se sometió a cromatografía, para proporcionar el 4-amino-7-(4-bromobutil)-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol. El CCl<sub>4</sub>, proporcionó el correspondiente compuesto de cloro.

Ejemplo 20:

Procedimientos generales para la reducción:

Procedimiento A:

Se procedió a hidrogenar una mezcla de 1,0 mmol del producto de alquilación y 20 mg de 10 % Pd/C en 5 ml de DMF o MeOH, mediante la utilización de H<sub>2</sub>, en un globo, durante un transcurso de tiempo de 0,5-16 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de celite y se cromatografió, para proporcionar el producto de reducción, como un aceite.

Procedimiento B:

A una solución de 1,0 mmol de nitroanilina sustituida en 15 ml de MeOH se le añadieron 15 ml de una solución saturada de ditionito sódico. El proceso de filtrado, seguido de la eliminación del disolvente y la extracción con EtOAc ó CHCl<sub>3</sub> proporcionaron la diamina pura.

Estas aminas aromáticas, primarias, pueden también modificarse, según necesidades. Así, por ejemplo, los derivados de N-acetilo, pueden prepararse mediante el tratamiento con cloruro de acetilo ó anhídrido acético, en presencia de una base, tal como, la piridina, y las mono-, ó dialquilaminas, pueden sintetizarse mediante alquilación directa, ó mediante alquilación reductora.

Procedimientos generales para la hidrólisis de fosfonatos:

Ejemplo 21:

Hidrólisis del TMSBr:

A una solución de 1,0 mmol de 2-[(5-dietilfosfonato)furanil]bencimidazol sustituido en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se le añadieron 10,0 mmol de TMSBr, a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente, el disolvente y exceso de TMSBr, se eliminaron, mediante la acción de presión reducida. El residuo, se recogió, en 15 ml de una mezcla 1/5 de acetona / agua, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. El sólido resultante, se filtró, se lavó con agua, EtOAc, y MeOH y se secó, bajo la acción del vacío a una temperatura de 50°C.

Los siguientes compuestos, se prepararon de esta forma:

- 21.1: 4-Amino-1-(3-carbometoxibencil)-2-[2-(5-fosfono)furanil]bencimidazol. Punto de fusión = 198-202 °C ; Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P: C: 55,55; H: 4,39; N: 9,63. Encontrado: C: 55,12; H: 4,29; N: 9,18.
- 5 21.2: 4-Amino-1-(3-cloropropil)-2-[2-(5-fosfono)furanil] bencimidazol. Punto de fusión »250 °C ; Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>ClP + 0,7H<sub>2</sub>O: C: 44,83; H: 4,61; N: 10,37. Encontrado: C:44,50; H:4,29; N:10,96.
- 21.3: 4-Amino-1-(3-furanilmetil)-2-[2-(5-fosfono)furanil] bencimidazol. Punto de fusión >>230 °C ; Masa calculada 358; Observada 358.
- 10 21.4: 4-Amino-5-etil-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil) bencimidazol. Punto de fusión = 220-225 C; Análisis calculado para C: 51,34; H: 5,95; N: 10,21.
- 21.5: 4-Amino-5-fluoro-7-cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 220-225 C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FCIP + 0,9HBr; C: 12; H: 3,70; N: 9,12. Encontrado: C: 39,15; H: 3,46; N: 8,77
- 15 21.6: Ácido 4-amino-1-[(2-etil)pentil]bencimidazol-2-il-metilenoximetilfosfónico. Punto de fusión = 85 C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P + 1/2 H<sub>2</sub>O + 2 HBr + 1/3 tolueno: C: 38,05; H: 5,49; N: 7,78. Encontrado: C: 38,30; H: 5,45; N: 7,34.
- 21.7: 4-Amino-5-fluoro-1-ciclopropilmetil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 258- 260 C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>PF+0,3H<sub>2</sub>O: C: 50,51; H: 4,41; N: 11,78. Encontrado: C: 50,21; H: 4,28; N: 11,45.
- 21.8: 4-Amino-7-etil-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 245-246 C; Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FP+0,4H<sub>2</sub>O: C: 52,55; H: 5,66; N: 10,81. Encontrado: C: 52,40; H: 5,79; N: 10,47.
- 20 21.9: 4-Amino-7-(propan-3-ol)-5-fluoro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 170-173 °C; Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>FP+1,0H<sub>2</sub>O: C: 50,35; H: 5,87; N: 9,79. Encontrado: C: 50,31; H: 5,80; N: 9,62.
- 21.10: 4-Amino-5-fluoro-7-(3-bromopropil)-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 190-195 °C (dec.); Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FBP: C: 45,59; H: 4,68; N: 8,86. Encontrado: C: 45,87; H: 4,87; N: 8,70.
- 25 21.11: 4-Amino-5-fluoro-7-(4-bromobutil)-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 200-220 °C (dec.); Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FBP+0,5H<sub>2</sub>O: C: 45,89; H: 5,07; N: 8,45. Encontrado: C: 45,61; H: 5,10; N: 8,20.
- 21.12: sal de bromhidrato del 4-amino-5-fluoro-7-(3-N,N-dimetilpropilamino)-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)-bencimidazol. Punto de fusión = 208-212 °C(dec.); Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FP+1,0 HBr+2,0 H<sub>2</sub>O: C: 43,25; H: 5,99; N: 10,09. Encontrado: C: 43,39; H: 5,74; N: 9,90.
- 30

Ejemplo 22:

Hidrólisis del HBr:

- 35 Se procedió a calentar una solución de 1,0 mmol de 2-[(5-dietilfosfonato)furanil]bencimidazol sustituido en 10 ml de HBr al 30%, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5-3 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se recogió en 3 ml de agua. El sólido precipitado, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo la acción del vacío, a una temperatura de 50°C.
- 40

Los siguientes compuestos, se prepararon de esta forma:

- 22.1: Ácido 2-(1,8-diaza-1,2,3,4-tetrahidroacenaften-9-il)furano-5-fosfónico. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 0,5 HBr + 0,5H<sub>2</sub>O: C: 47,54; H: 4,13; N: 7,48. Encontrado: C: 47,33; H: 4,16; N: 7,48.
- 45 22.2: 4-Hidroxi-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 244-245 C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P + 1,1H<sub>2</sub>O: C: 50,59; H: 5,43; N: 7,87. Encontrado: C: 50,33; H: 5,38; N: 7,89.
- 22.3: 4-Fluoro-1-neopentil-2-(2-fosfonofuranil)bencimidazol. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>F + 0,1 H<sub>2</sub>O + 0,3CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: C: 53,58; H: 5,25; N: 7,53. Encontrado: C: 53,84; H: 5,12; N: 7,05.
- 50 22.4: 5-Fosfonometileno-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-a] bencimidazol. Punto de fusión = 218-222 C; Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O + 0,9HBr: C: 38,63; H: 4,84; N: 7,51. Encontrado: C: 38,96; H: 4,46; N: 7,41.
- 22.5: 6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol. Punto de fusión = 195-200 C; Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P + 0,5HBr: C: 45,59; H: 4,21; N: 7,09; Cl: 8,97;; C: 46,02; H: 3,86; N:7,01; Cl:8,63.
- 22.6: 5-Cloro-1-isobutil-4-metil-2-(2-fosfono-5-furanil) bencimidazol". Punto de fusión = 193 - 196°C Análisis calculado para C<sub>16</sub> H<sub>18</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> P + 1,67 H<sub>2</sub>O: C: 48,19; H: 5,39; N: 7,02; Encontrado: C: 48,24; H: 5,19; N: 6,85.
- 55 22.7: N-(Fosfonometil)bencimidazol-2-carboxamida. Punto de fusión = 258-260°C. Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P + 0,15 AcOH; C: 42,28; H: 4,04; N: 15,91; Encontrado C: 42,60; H: 4,02; N: 15,70.

Ejemplo 23.

- 60 Preparación del 1-isobutil-4-amino-5-fluoro-7-bromo-2-[3-fosfo(metoximetil)]bencimidazol.

Etapa A.

- 65 Síntesis del éter de dietilfosfometilacetaldehidodimetilacetal

5 A una solución de 1,0 mmol de (hidroximetil)fosfonato de dietilo, y 1,5 mmol de hidruro sódico en 2 ml de DMF, a una temperatura de 0° C, se le añadió una solución de 1,2 mmol de bromoacetaldehidodimetilacetal. Después de un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente, la mezcla, se diluyó con 5 ml de agua, y se extrajo con éter (4 x 15 ml). Las capas de éter combinadas, se concentraron. El residuo, se cromatografió sobre columna de gel de sílice, procediendo a eluir con hexano-acetato de etilo (8:1) para proporcionar el producto.

Etapa B.

10 Preparación del 1-isobutil-4-nitro-5-fluoro-7-bromo-2-[3-dietilfosfo(metoximetil)]bencimidazol:

15 A una solución de 1,0 mmol de 2-nitro-3-fluoro-5-bromo-6-isobutilaminoanilina y 2,0 mmol de éter de dietilfosfometilacetaldehidodimetilacetal en 5 ml de THF a una temperatura de 0°C, se le añadieron 0,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 75°C, durante un transcurso de tiempo de 40 minutos. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas, se concentraron. El residuo, se cromatografió sobre columna de gel de sílice, con lo cual se proporcionó el producto.

20 Etapa C.

Se procedió a agitar una solución de 1,0 mmol de este producto acoplado, y 1,0 mmol de I<sub>2</sub> en 5 ml de etanol, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1-16 horas. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el compuesto del epígrafe, como un sólido de tonalidad naranja.

25 Etapa D.

Preparación del 1-isobutil-4-amino-5-fluoro-7-bromo-2-[3-dietilfosfo(metoximetil)]bencimidazol:

30 Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 20, Procedimiento B.

Etapa E.

Se siguió el procedimiento proporcionado en el ejemplo 21.

35 23.1: 4-Amino-5-fluoro-7-bromo-1-isobutil-2-(1-metoximetil-3-fosfona)bencimidazol. Punto de fusión = 200-202 °C(dec.); Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>FBrP: C: 38,07; H: 4,42; N: 10,24. Encontrado: C: 37,87; H: 4,36; N: 10,15.

40 Ejemplo 24.

Preparación del 2-(5-(4-metilvaleril))furanfosfonato de dietilo.

45 Etapa A. Se procedió a agitar una solución de 2-tributilstannilfurano (1 mmol), cloruro 4-metilvaleroilo (1,1 mmol), y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,05 mmol) en THF, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el 2-(4-metilvaleril)furano.

50 Etapa B. Se procedió a calentar, a reflujo, una solución de 2-(4-metilvaleril)furano (1 mmol) y N,N-dimetilhidrazina (1,5 mmol) en EtOH, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La evaporación y la destilación, proporcionaron la 2-(4-metilvaleril)furandimetilhidrazona, como un aceite de color marrón.

55 Etapa C. Se procedió a enfriar una solución de 2-(4-metilvaleril)furandimetilhidrazona (1 mmol) en THF, a una temperatura de -78 °C y ésta se trató con LDA (1,2 mmol), mediante procedimiento de goteo. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, se añadió clorofosfato de dietilo (1,2 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de -78 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La reacción, se interrumpió, extinguiéndose con salmuera, y ésta se sometió a extracción y cromatografía, para proporcionar dietil-2-(5-(4-metilvaleril))-furanfosfonatodimetilhidrazona.

60 Etapa D. Una solución de dietil-2-(5-(4-metilvaleril))furanfosfonatodimetilhidrazona (1 mmol) en THF - tampón de fosfato pH = 7 (1:1), se trató con CuCl<sub>2</sub> (1,5 mmol), a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el 2-(5-(4-metilvaleril))furanfosfonato de dietilo, como un aceite de color marrón.

Ejemplo 25.

65 Preparación del 5-cloro-3-isobutil-2-(2-(5-fosfonofuranil))indol.

Etapa A. Se procedió a calentar una mezcla de clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (1,5 mmol), 2-(5-(4-metilvaleril))-furanfosfonato de dietilo (1 mmol), y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado en ácido acético glacial, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción enfriada, se evaporó hasta secado y, el residuo, se sometió a extracción y cromatografía, para proporcionar el 5-cloro-3-isobutil-2-(2-(5-dietilfosfono)furanil)indol, como un sólido pegajoso, de color amarillo. TLC: Rf = 0,30, 50 % EtOAc-hexano.

Etapa B. Se procedió a tratar una solución de 5-cloro-3-isobutil-2-(2-(5-dietilfosfono)furanil)indol (1 mmol) en acetonitrilo, con bromotrimetilsilano (10 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 12 horas, la reacción se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo se trató con una mezcla de agua y acetonitrilo. El sólido de color verde oscuro, se recolectó mediante filtrado.

25.1: 5-cloro-3-isobutil-2-(2-(5-fosfono)furanil)indol. Punto de fusión 135 - 139 °C; Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>PCl + 0,75H<sub>2</sub>O: C: 52,33; H: 5,08; N: 3,83. Encontrado: C: 51,96; H: 4,93; N: 3,81.

Ejemplo 26.

Preparación del 9-aza-3-isobutil-7-metil-2-(2-(5-fosfono)furanil)indol.

Etapa A. Se procedió a agitar una mezcla de 2-(5-(4-metilvaleril))-furanfosfonato de dietilo (1 mmol) y CuBr<sub>2</sub> (4 mmol) en EtOAc-CHCl<sub>3</sub>, a una temperatura de 25° C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La reacción se interrumpió, extinguiéndose con cloruro amónico saturado. La extracción y la cromatografía, proporcionaron el 2-(5-(2-bromo-4-metilvaleril))-furanfosfonato, como un sólido de color amarillo.

Etapa B. Se procedió a calentar una solución de 2-amino-6-metilpiridina (1 mmol) y 2-(5-(2-bromo-4-metilvaleril))-furanfosfonato (1,2 mmol) en n-butanol, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción enfriada, se evaporó hasta secado y, el residuo, se sometió a extracción y cromatografía, para proporcionar el 9-aza-3-isobutil-7-metil-2-(2-(5-dietilfosfono)furanil)indol, como un sólido de color marrón.

Etapa C. El 9-Aza-3-isobutil-7-metil-2-(2-(5-dietilfosfono)furanil)-indol, se sometió al procedimiento proporcionado en el Ejemplo 21.

26.1: 9-aza-3-isobutil-7-metil-2-(2-(5-fosfono)furanil)indol. Punto de fusión 225 - 227 °C. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P + 1HBr: C: 46,28; H: 4,85; N: 6,75. Encontrado: C: 46,23; H: 4,89; N: 6,57.

Ejemplo 27:

Preparación de los ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos, 2'-azidometilen-sustituidos y 2'-aminometilen-sustituidos:

Etapa A. El 6-cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(hidroximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol, se preparó tal y como se describe en el Ejemplo 7.

Etapa B. A una solución de 6-cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(hidroximetil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol (300 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió piridina (0,12 ml, 1,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,066 ml, 0,84 mmol). La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y se concentró bajo la acción del vacío. La cromatografía mediante la elución con 5% metanol-diclorometano, dio como resultado 340 mg (95%) de producto mesilado puro.

Etapa C. A una solución de mesilato (100 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió azida sódica (65 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo, (50 ml), se lavó con agua, y se secó. La cromatografía mediante la elución con 5% metanol-diclorometano, proporcionó 35 mg (39%) producto puro.

27.1: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(azidometil)-propan-1',3'-il]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión 167 - 168 °C. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P: C: 50,73; H: 4,71; N: 15,57. Encontrado: C: 50,74; H: 4,72; N: 15,22.

Etapa D: Se procedió a disolver la azida (100 mg, 0,22 mmol), en acetato de etilo (5 ml) y se añadió Pd-C al 10%(50 mg). La mezcla, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El catalizador, se filtró, a través de un tampón de celite. El filtrado, se concentró y se cromatografió, procediendo a eluir con 15% metanol-diclorometano, para proporcionar amina pura (45mg, 48%).

27.2: 6-Cloro-1-isobutil-2-{5-[2'-(aminometil)-propan-1',3'-y]fosfono-2-furanil}bencimidazol. Punto de fusión 158 - 160 °C. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P+1,25H<sub>2</sub>O: C: 51,13; H: 5,76; N: 9,41. Encontrado: C: 51,35; H: 5,48; N: 9,05.

Ejemplo 28:

Preparación de los ésteres 1',3'-propílicos, cíclicos de 9-[(2-fosfonometoxi)etil]adenina (PMEA):

5 Etapa A: A una solución de cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol (1,68 g, 10 mmol) en DMSO (10 ml), se le añadió una dispersión en aceite mineral de hidruro sódico al 60% (400 mg, 10 mmol). La reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después del desarrollo, la mezcla, se cromatografió, procediendo a eluir con acetato de etilo,-cloruro de metileno (1:1), para proporcionar 800 mg (36%) de producto monobencilado.

10 Etapa B: A una suspensión de 9-[(2-fosfonometoxi)etil]adenina (Collect. Czech. Chem. Commun., 1990, 55, 808) (1 g, 3,5 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió trimetilsilildietilamina (3 ml). La reacción, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 2 horas y se evaporó hasta secado. El residuo, se disolvió en diclorometano (10 ml). Se procedió, después, a añadir DMF (0,05 ml), seguido de cloruro de oxalilo (0,9 ml), a una temperatura de 0°C. La reacción, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y otro transcurso de tiempo adicional de 1 hora, a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió monobencilciclohexiltriol y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró y se cromatografió, procediendo a eluir con metanol-cloruro de metileno (1:9), para proporcionar 500 mg (30%) de profármaco puro.

25 Etapa C: A una solución de profármaco de monobencilo (500mg) en DMF (10ml), se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub>-C al 10%(100mg). Se procedió a agitar la reacción, bajo atmósfera de gas de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El catalizador, se separó, mediante filtrado a través de celite y, la mezcla de reacción, se concentró. La cromatografía del residuo, procediendo a eluir con NH<sub>3</sub> acuoso-MeOH-diclorometano (1:20:80), dio como resultado 200mg (50%) de producto.

El siguiente compuesto, se preparó de esta forma:

30 28.1: 9-[2-(1'-Hidroxi-3',5'-ciclohexilfosfonometoxi)etil] adenina. Punto de fusión = 171 - 174 °C; Masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P: MH<sup>+</sup> 370 : Encontrada: MH<sup>+</sup>370

Los siguientes compuestos, se prepararon, siguiendo el procedimiento de etapa C:

35 28.2: 9-[2-(2'-Hidroximetil-1',3'-propilfosfonometoxi)etil] adenina. Punto de fusión = 148 - 151 °C; Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P: MH<sup>+</sup> 344 : Encontrada: MH<sup>+</sup>344

28.3: 9-[2-(1'-fenil-1',3'-propilfosfonometoxi)etil] adenina. Masa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P: MH<sup>+</sup> 390 : Encontrada: MH<sup>+</sup>390.

40 28.4: 9-[2-(1-(4-Piridil)-1,3-propilfosfonometoxi)etil]adenina. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P: C: 49,23; H: 4.1; N: 21,53. Encontrado: C: 49,01; H: 5,01; N: 19,37.

Ejemplo 29:

Procedimiento general para la formación de profármacos de fosfatos procedentes del clorofosfolano:

45 (Bioorg. Med, chem. Lett., 1997, 7, 1577)

Etapa A:

50 Una gran variedad de 1,3-dioles sustituidos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Los dioles que no se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, se preparan mediante los procedimientos que se describen en el ejemplo 3 (etapa A), en el ejemplo 4 (etapa A y B), en el ejemplo 5 (etapa A, B y C), en el ejemplo 6 (etapa A y B) y en ejemplo 7 (etapa A).

55 Etapa B:

60 Los fosfolanos cíclicos, se preparan mediante adición equimolar de diclorometano a propano-1,3-dioles, a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se calentó y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, La reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, y se secó, para proporcionar clorofosfolano crudo, el cual se utilizó para su adición en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

Etapa C:

65 A una solución de ara-A ó de otros nucleósidos, o de otros fármacos que contienen alcoholes, (1 mmol), en DMF (5 ml), se le añadió trietilamina (2 mmol) a una temperatura de -40°C. A esta mezcla, se le añadió clorofosfolano (1,5

mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla, se calentó, a temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de dos horas. La reacción, se volvió a enfriar a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$ , y se procedió a añadir hidroperóxido de tert.-butilo, (2 mmol), ésta se dejó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La reacción se concentró y, la mezcla cruda, se cromatografió, sobre columna de gel de sílice, para proporcionar el producto del profármaco, cíclico, puro.

Los siguientes compuestos, se prepararon de esta forma:

29.1: 5'-[2'-acetoximetil-1',3'-propil]monofosfato de adenina-9-beta-D-arabinofuranósido. Punto de fusión =  $118 - 120^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_9\text{P} + 1,0\text{H}_2\text{O}$ : C: 40,26; H: 5,07; N: 14,67. Encontrado: C: 40,08; H: 4,84; N: 14,67.

29.2 5'-[1'-fenil-1',3'-propil]monofosfato de adenina-9-beta-D-arabinofuranósido. Punto de fusión =  $122 - 125^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_7\text{P} + 1,5\text{H}_2\text{O} + 0,15\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C: 45,71; H: 5,07; N: 13,92. Encontrado: C: 45,43; H: 4,64 ; N: 13,92.

Ejemplo 30:

Procedimiento general para la formación de profármacos, mediante el procedimiento del clorofosforamidito:

Etapa A:

Los dioles sustituidos, se obtienen de la forma que se describe en la etapa A del ejemplo 29.

Etapa B:

Preparación de fosforamidito cíclico, a partir de dioles sustituidos:

(Tet., 1993, 49, 6123)

A una solución de dicloruro diisopropilforamidoso (1mmol), comercialmente disponible en el mercado, en THF (5 ml), se le añadió 1,3-diol (1 mmol) y trietilamina (4 mmol) en THF (5 ml), a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La reacción, se calentó lentamente, a la temperatura ambiente, y se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se filtró, con objeto de retirar las sales, y el filtrado, se concentró, para proporcionar el producto crudo. La cromatografía de columna sobre gel de sílice, proporcionó el diisopropilfosforamidito de 1-3-diol, cíclico.

Etapa C:

Adición del fosforamidito cíclico y oxidación:

(J. Org. Chem., 1996, 61, 7996)

A una solución de nucleósido (1 mmol) y fosforamidito cíclico (1 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió triflato de bencimidazolio (1 mmol). Se procedió a agitar la reacción, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La mezcla, se enfrió a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$ , antes de la adición de de hidroperóxido de tert.-butilo (2 mmol), y se dejó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La concentración bajo la acción de presión reducida, y la cromatografía del producto crudo, dio como resultado el profármaco de propilo, cíclico.

Los siguientes compuestos se prepararon de esta forma:

30.1: 5'-[1-(4-piridil)-1,3-propil]monofosfato de adenina-9-beta-D-arabinofuranósido. Punto de fusión  $> 220^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_7\text{P} + 1\text{H}_2\text{O} + 0,25\text{PhCH}_3$ : C: 46,93; H: 4,99; N:16,63. Encontrado: C: 47,42 H: 4,27; N: 16,74.

30.2: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-2',3'-didesoxiinosina. Punto de fusión =  $133 - 135^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{P} + 1\text{H}_2\text{O}$ : C: 47,90; H: 4,91; N: 15,52. Encontrado: C: 48,06; H: 4,64; N: 15,49.

30.3: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]ribavirina. Punto de fusión =  $162 - 164^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_8\text{P} + 1,5\text{H}_2\text{O} + 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C: 40,09; H: 4,86; N: 14,43. Encontrado: C: 40,42; H: 4,63; N: 14,63.

30.4: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-2-fluoroadenina-9-b-D-arabinofuranósido. Punto de fusión  $> 210^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_7\text{P} + 1,5\text{H}_2\text{O} + 0,1\text{iPrOH} + 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C: 41,74; H: 4,58; N: 15,79. Encontrado: C: 41,55; H: 4,15; N: 15,76.

30.5: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-3'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-5-fluoro-2'-desoxiuridina. Punto de fusión =  $200 - 204^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_{11}\text{P}_2 + 1,5\text{H}_2\text{O} + 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0,1\text{i-PrOH}$ : C: 43,99; H: 4,53; N: 8,02. Encontrado: C: 43,56; H: 4,06; N: 7,97.

30.6: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-2',3'-didesoxiadenosina. Punto de fusión =  $98 - 100^{\circ}\text{C}$ ; Análisis calculado

para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P+1,6H<sub>2</sub>O: C: 46,88; H: 5,29; N: 18,22. Encontrado: C: 47,21; H 5,11; N: 17,76.

30.7: 5'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]-5-fluoro-2'-desoxiuridina. Punto de fusión = 120-124 °C. Masa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>PF. MNa<sup>+</sup>: 466. Encontrada:: 466.

30.8: 9'-[[1-(4-piridil)-1,3-propil]fosforil]- [2(metilenoxietoxi)]-guanina. Masa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P.

5 MNa<sup>+</sup>: 445. Encontrada: 445.

Los ejemplos de utilización del procedimiento de la invención, incluye los siguientes. Se entenderá el hecho de que, estos ejemplos, son a título de ejemplo y que, el procedimiento de la invención, no se limita solamente a estos ejemplos.

10 Para propósitos de claridad y de brevedad, a los compuestos químicos, se les hace referencia como números de ejemplo, en los ejemplos biológicos que se facilitan abajo, a continuación.

15 Además de los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación, los ensayos que pueden ser de utilidad para la identificación de los compuestos, inhiben la gluconeogénesis de los siguientes modelos animales de diabetes.

i. Animales con células beta pancreáticas destruidas por citotoxinas químicas específicas, tales como la aloxona o la estreptozotocina (como, por ejemplo, las ratas, los perros y los monos, tratados con estreptozotocina). Kodama, H., Fujita, M., Yamaguchi, I., Japanese Journal de Pharmacology 1994, 66, 331-336 (mouse – ratón -); Youn, J.H., Kim, J.K., Buchanan, T.A., Diabetes 1994, 43, 564-571 (rat – rata -); Le Marchand, Y., Loten, E.G., Assimacopoulos-Jannet, F., et al., Diabetes 1978, 27, 1182-88 (dog – perro -); y Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Diabetes 1970, 19, 70-85 (monkey – mono -).

25 ii. Ratones mutantes, tales como, los ratones las razas C57BL/Ks db/db, C57BL/Ks ob/ob, y C57BL/6J ob/ob procedentes de los laboratorios Jackson Laboratory, Bar Harbor, y otros, tales como, Yellow Obese, T-KK, y New-Zealand Obese. Coleman, D.L., Hummel, K.P., Diabetologia 1967, 3, 238-248 (C57BL/Ks db/db); Coleman, D.L., Diabetologia 1978, 14, 141-148 (C57BL/6J ob/ob); Wolff, G.L., Pitot, H.C., Genetics 1973, 73, 109-123 (Yellow Obese); Dulin, W.E., Wyse, B.M., Diabetologia 1970, 6, 317-323 (T-KK); y Bielschowsky, M., Bielschowsky, F. Proceedings of the University of Otago Medical School, 1953, 31, 29-31 (New Zealy Obese).

30 iii. Ratas mutantes, tales como, la rata Zucker fa/fa, convertida en diabética, mediante estreptozotocina ó dexametasona, la rata grasa diabética Zucker y la rata grasa de Wistar Kyoto -. Stolz, K.J., Martin, R.J. Journal de Nutrition 1982, 112, 997-1002 (Streptozotocin); Ogawa, A., Johnson, J.H., Ohnbeda, M., McAllister, C.T., Inman, L., Alam, T., Unger, R.H., The Journal of Clinical Investigation 1992, 90, 497-504 (Dexamethasane); Clark, J.B., Palmer, C.J., Shaw, W.N., Proceedings of the Society for Experimental Biology y Medicina, - Procedimientos de la Sociedad Experimental de Biología y Medicina -, 1983, 173, 68-75 (Zucker Diabetic Fatty Rat); y Idida, H., Shino, A., Matsuo, T., et al., Diabetes 1981, 30, 1045-1050 (Wistar Kyoto Fatty Rat).

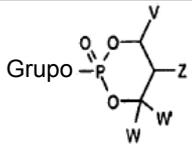
40 iv. Animales con diabetes espontánea, tales como, el hamster chino, el conejillo de Indias, el conejo blanco de Nueva Zelanda, y primates no humanos, tales como el mono Rhesus y el mono ardilla. Gerritsen, G.C., Connel, M.A., Blanks, M.C., Proceedings de the Nutrition Society – Procedimientos de la Sociedad de Nutrición -, 1981, 40, 237 245 (Chinase Hamster - Hmaster chino -); Lang, C.M., Munger, B.L., Diabetes 1976, 25, 434-443 (Guinaa Pig – Conejillo de Indias -); Conaway, H.H., Brown, C.J., Sanders, L.L. eta 1., Journal de Heredity 1980, 71, 179-186 (New Zealand White Rabbit); Hansen, B.C., Bodkin, M.L., Diabetologia 1986, 29, 713-719 (Rhesus monkey – mono Rhesus -); y Davidson, I.W., Lang, C.M., Blackwell, W.L., Diabetes 1967, 16, 395-401 (Squirrel monkey – mono ardilla ).

50 v. Animales con diabetes nutricionalmente inducida, tales como, la rata de la arena, el ratón espinoso, el gerbilo de Mongolia y la rata diabética inducida mediante sacarosa, de Cohen. Schmidt-Nielsen, K., Hainass, H.B., Hackel, D.B., Science 1964, 143, 689-690 (Sy Rat – Rata de la arena -); Gonet, A.E., Stauffacher, W., Pictet, R., et al., Diabetologia 1965, 1, 162-171 (Spiny Mouse – Ratón Espinoso -); Boquist, L., Diabetologia 1972, 8, 274-282 (Mongolian Gerbil – Gerbilo de Mongolia); y Cohen, A.M., Teitebaum, A., Salitemik, R., Metabolism 1972, 21, 235-240 (Cohen Sucrose-Induced Diabetic Rat).

55 vi. Cualesquiera otros animales con una de las siguientes características, o con una combinación de ellas, resultantes de una predisposición genética, de una ingeniería genética, de una reproducción selectiva, o de inducciones químicas o nutricionales: tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, obesidad, gluconeogénesis aceleradas, caudal de glucosa hepática incrementado..

60

65

	 <p>Grupo</p>					
Nº ejemplo sintético	Grupo	V	Z	W	W'	Diasterómeros
30,8	9[2(metilenoxietoxi)]-guaninilo	4-piridilo	H	H	H	
30,7	(8-Fluoro-2'-desoxi-uridina-5'-	4-piridilo	H	H	H	
30,6	2', 3'-Didesoxiadeno-sina-5'-	4-piridilo	H	H	H	
30,5	5-Fluoro-2'-desoxi-uridina-5'-	4-piridilo	H	H	H	
30,4	2-fluoroadenina-9-b-D-arabiono-fluranósido-5'	4-piridilo	H	H	H	
30,3	Ribavirin-5'.	4-piridilo	H	H	H	
30,2	2',3'-Didesoxino-sina-5'	4-piridilo	H	H	H	
28,2	N,N-diisopropilamina	4-piridilo	H	H	H	
30,1	Adenina-9-beta-D-arabinofuranos-5'-ilo	4-piridilo	H	H	H	
28,4	Adenina-9-etilenoxi-metilo	4-piridilo	H	H	H	
7,11	2(5-cloro-4-metil-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	metoxicarboniloximetilo	H	H	isómero mayor
7.10	2-(5-Cloro-4-metil-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	metoxicarboniloximetilo	H	H	isómero menor
4.5	2-(5-Cloro-4-metil-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	4-piridilo	H	H	H	

ES 2 401 070 T3

Nº ejemplo sintético	Grupo	V	Z	W	W'	Diasterómeros
7,9	2-(1-Isobutil-4,5,6,7-tetrametilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	metoxicarboniloximetilo	H	H	isómero mayor
7.8	2-(1-Isobutil-4,5,6,7-tetrametilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	metoxicarboniloximetilo	H	H	isómero menor
4.4	2-(1-Isobutil-4,5,6,7-tetrametilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	4-piridilo	H	H	H	
28,3	Adenina-9-etileneoximetilo	(R)-fenilo	H	H	H	
28,2	Adenina-9-etileneoximetilo	H	hidroximetilo	H	H	
4,1	2-(6-Amino-9-neopentilpurin-8-il)furan-5-ilo	3-piridilo	H	H	H	
7.7	2-(4-Amino-7-etil-5-fluoro-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	hidroximetilo	H	H	
3,1	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-ilo)	3-furanilo	H	H	H	
29,2	Adenina-9-beta-D-arabinofurenos-5'-ilo	(R)-fenilo	H	H	H	
29,3	Adenina-9-beta-D-arabinofuranos-5'-il	H	acetoximetilo	H	H	
7,6	2-(4-Amino-7-etil-5-fluoro-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	ciclohexanocarboniloximetilo	H	H	
27.2	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	aminometilo	H	H	
27.1	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	azidometilo	H	H	
7,5	2-(6-Amino-9-neopentilpurin-8-il)furan-5-ilo	H	acetoximetilo	H	H	

Nº ejemplo sintético	Grupo	V	Z	W	W'	Diasterómeros
7.4	2-(4-Amino-7-etil-5-fluoro-1-isobutilbencimidazol-2-il)furan-5-ilo	H	acetoximetilo	H	H	
7,3	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	metoxicarboniloximetilo	H	H	
7,1	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	hidroximetilo	H	H	
6,2	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	3-bromo-4-metoxifenilo	H	H	H	isómero menor
6,1	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	3-bromo-4-metoxifenilo	H	H	H	isómero mayor
4,3	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	4-piridilo	H	H	H	
7.2	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	acetoximetilo	H	H	
4,4	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	N-oxo-2-piridilo	H			
5,2	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	4-fluoro-fenilo	H			isómero mayor
5,1	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	4-fluoro-fenilo	H			isómero menor
4.2	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	H	H	H	H	
2.6	2-(6-Cloro-1-isobutilbencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	2-puridilo	acetilamino	H	H	

Nº ejemplo sintético	Grupo	V	Z	W	W'	Diastéromeros
2.5	2-(6-Cloro-1-isobutil-bencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	4-metil-tiofenilo	acetilamino	H	H	isómero menor
2.4	2-(6-Cloro-1-isobutil-bencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	4-nitro-fenilo	acetilamino	H	H	isómero mayor
2.2	2-(6-Cloro-1-isobutil-bencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	(R)-fenilo	H	H	H	isómero menor
2.1	2-(6-Cloro-1-isobutil-bencimidazol-2-il)-furan-5-ilo	(R)-fenilo	H			isómero mayor
	* Configuración absoluta indicada para los compuestos diastereoméricamente puros					

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

## Ejemplo A: Estabilidad química

5 La estabilidad del compuesto 30.1, se valoró en suero salino isotónico y en tampón de fosfato (pH 3, 7, y 9), y la del compuesto 1.3, en tampón fosfato, a un pH 7,4.

10 Procedimientos: Se procedió a sacar muestras de alícuotos de una solución de 10 mg/ml, del compuesto 30.1 en suero salino isotónico, y en tampones 100 nM de fosfato potásico, a unos valores pH de 3, 7, y 9, después de un transcurso de tiempo de 1, 2, 5, y 7 días de incubación, respectivamente, a la temperatura ambiente, y éstas se analizaron mediante HPLC. Se utilizó, a dicho efecto, una columna del tipo "Beckman Ultrasphere C8 column (4,6 x 150 mm)" y se eluyó con un gradiente del 0,1% (volumen / volumen) de ácido trifluoroacético al 0,1%, al 80% de metanol, a un caudal de 1,0 ml/minuto. La detección, se realizó a 254 nm. Mediante la utilización de estas

15 condiciones, se separaron rápidamente cuatro isómeros del compuesto 30.1, y se procedió a su cuantificación. El compuesto 1.3, se incubó a 100 µM, en tampón fosfato, a un valor pH de 7,4, y se analizó mediante HPLC, de la forma que se ha descrito en el Ejemplo I, a continuación de una hora de incubación, a la temperatura ambiente.

20 Resultados: No se notó ninguna descomposición del compuesto 30.1, ni en el suero salino, ni en el tampón, durante la totalidad del período de tiempo de evaluación de 7 días. Estos resultados, demostraban el hecho de que, el compuesto 30.1, es estable, durante un transcurso de tiempo de mínimo de 7 días. El compuesto 1.3, se encontró como siendo completamente estable, para el período de tiempo de incubación, de 1 hora, durante el que éste se sometió a tests de ensayo. Así, de este modo, los profármacos de la invención, son estables, dentro de unos amplios márgenes de valores pH.

## Ejemplo B: Estabilidad a las esterasas y las fosfatasas

25 Se procede a valorar la estabilidad de los profármacos seleccionados, a la segmentación, mediante preparaciones de esterasas y fosfatasas.

30 Procedimientos: Se procede a comparar carboxilesterasa (de hígado porcino) y fosfatasas alcalina (de la mucosa del intestino de ternero), de procedencia de la firma Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Se mide la actividad carboxilesterasa, en un tampón 0,1 M Tris-HCl, a un valor pH 8,0. Se procede a medir la actividad hacia el acetato de p-nitrofenilo, un conocido substrato y el control positivo en la reacciones, de la forma que se describe, por

ejemplo, por parte de Matsushima M., et al. [FEBS Lett. (1991)293(1-2): 37-41]. Se mide la actividad fosfatasa alcalina, en un tampón de 0,1 M dietanolamina, a un pH 9,8, que contiene 0,5 mM de  $MgCl_2$ . Se mide la actividad hacia el fosfato de p-nitrofenilo, un conocido sustrato, y el control en las reacciones, según se describe [como, por ejemplo, Brenna O., et al (1975) Biochem J. 151 (2): 291-6]. Se procede a incubar los compuestos 1.3, 28.4, y 30.1, a una concentración de, por ejemplo, 250 mM, en mezclas de reacción apropiadas, que contienen carboxilesterasa ó fosfatasa alcalina. Se llevan a cabo reacciones paralelas, con sustratos conocidos de las enzimas descritas anteriormente, arriba. Se retiran los alícuotos de la mezcla de reacción, en varios puntos de tiempo, y, la reacción, se para, mediante la adición de metanol a un 60%. A continuación del centrifugado y el filtrado, se procede a analizar los alícuotos, para la generación del compuesto de origen, mediante HPLC. Se procede a analizar los Aza-AMP y PMA, de la forma que se describe en el Ejemplo G. Se cuantifica la 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, de la forma que se describe en Ejemplo I.

Resultados: Se indica la insusceptibilidad a la segmentación mediante carboxilesterasa ó fosfatasa alcalina, mediante la ausencia de un compuesto de origen, y la presencia de profármaco intacto, en los ejemplos.

#### Ejemplo C: Estabilidad en Plasma

Se procede a valorar la estabilidad de los compuestos 30.1, 1.1, y 1.3, en plasma de rata recientemente preparado.

Procedimientos: Se procedió a incubar los compuestos, en el plasma, a una temperatura de 37°C, y los alícuotos, se retiraron, en puntos de tiempo apropiados, durante un transcurso de tiempo de 5 – 8 horas. Los alícuotos, se extrajeron con 1,5 volúmenes de metanol, y se clarificaron mediante centrifugación. Se procedió, a continuación, a evaporar los sobrenadantes, hasta secado y, los residuos, se reconstituyeron con 100 ml de suero salino isotónico y, a continuación, se analizaron mediante HPLC de fase inversa.

Resultados: No había ninguna evidencia del metabolismo de los compuestos 30.1, 1.1, ó 1.3, durante el período de incubación. Estos descubrimientos, demuestran el hecho de que, estos profármacos no son susceptibles de segmentación, mediante las esterases plasmáticas, adenosina desaminasa, u otras enzimas plasmáticas

#### Ejemplo D: Activación mediante microsomas del hígado de la rata

Se procedió a someter a tests de ensayo, los compuestos 7.1, 30.1 y 28.4, para la activación a sus respectivos compuestos de origen (compuestos progenitores), en reacciones catalizadas mediante la fracción microsomal del hígado de la rata.

Procedimientos: Se procedió a preparar la fracción microsómica, a partir del hígado de la rata recientemente irrigado con suero salino. El tejido del hígado, se homogeneizó en tres volúmenes (peso / volumen) de tampón 0,2 M  $KH_2PO_4$ , pH 7,5, que contenían 2mM  $MgCl_2$  y 1 mM EGTA. El homogeneizado, se centrifugó a 10.000 g, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, el sobrenadante, se recuperó. Se procedió, a continuación, a recentrifugar la fracción del sobrenadante, a 100.000 g, para granular la fracción microsomal. El gránulo, se resuspendió en tampón homogeneizado, y se recentrifugó. Este proceso, se repitió dos veces, con objeto de asegurar la retirada completa de las actividades enzimáticas citosólicas. Después de la última centrifugación, el gránulo microsomal, se resuspendió, en un tampón de homogeneización, a una concentración final de proteínas de aproximadamente 14 mg/ml.

Para el compuesto 7.1, las mezcla de reacción (0,5 ml) consistían en 0,2 M  $KH_2PO_4$  pH 7,5, 13 mM glucosa-6-fosfato, 2,2 mM  $NADP^+$ , 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 0-2,5 mg/ml proteína microsomal y 100  $\mu M$  compuesto 7.1. Las reacciones, se llevaron a cabo, a una temperatura de 37°C. Los alícuotos, se retiraron de las mezclas de reacción, en los puntos de tiempo apropiados, y se extrajeron con 60% metanol. Los extractos metabólicos, se centrifugaron a una velocidad angular de 14.000 revoluciones por minutos, y éstos, se filtraron (0,2 mM) previamente al análisis mediante HPLC, tal y como se describe en el Ejemplo I. Los picos eluidos, se cuantificaron con relación a los patrones estándar auténticos de 6-cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol, de una concentración conocida.

Los compuestos 28.4 y 30.1, se evalúan, esencialmente, de la forma que se descrito, anteriormente, arriba, para el compuesto 7.1. La formación de los compuestos de origen, PMEA y ara-AMP, se controla tal y como se describe en Ejemplo G. De una forma alternativa, la activación de los compuestos 28.4 y 30.1 puede controlarse mediante el agotamiento de NADPH, un cofactor esencial, en la reacción. Este ensayo, se lleva a cabo en mezclas de reacción que contienen 0,2 M  $KH_2PO_4$ , 0,22 mM NADPH, 0-2,5 mg/ml proteína microsomal, y 100  $\mu M$  de los compuestos 28.4 ó 30.1. Las reacciones, se controlan espectrofotométricamente, a 340 nm. Una disminución de la absorbancia, es indicativo de un cofactor de agotamiento y, así, de este modo, de la oxidación enzimática del profármaco, al compuesto de origen (compuesto progenitor).

Resultados: El compuesto 7.1, se convirtió en el compuesto de origen, en presencia, pero no en ausencia, de  $NADP^+$  (este cofactor, se reduce enzimáticamente, a NADPH, mediante la deshidrogenasa presente en la mezcla

de reacción). Este resultado, indica el hecho de que se encuentra involucrada una etapa de oxidación, en la activación del profármaco. Se encontró el hecho de que, el valor de relación de la activación del compuesto 7.1, con respecto al compuesto de origen, era linealmente dependiente de la concentración de proteína microsomal, confirmando el hecho de que, acontece activación, mediante un mecanismo enzima-dependiente. Se encuentran unos resultados similares, para los compuestos 30.1 y 28.4.

Ejemplo E: Activación mediante microsomas del hígado humano

Se procedió a someter a tests de ensayo los compuestos 7.1, 1.3, y 30.1, para su conversión en sus respectivos compuestos de origen, mediante la fracción microsomal del hígado humano.

Procedimientos: Las mezclas de reacción, (0,5 ml @ 37°C) consistían en 0,2 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 13 mM glucosa-6-fosfato, 2,2 mM  $\text{NADP}^+$ , 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 0-2,5 mg/ml de proteína humana microsomal (de procedencia de la firma In Vitro Technologies, Inc.), y 250  $\mu\text{M}$  de compuesto 7.1, 1.3, ó 30.1. La activación de los compuestos 7.1 y 1.3 al compuesto de origen, se controló mediante HPLC, tal y como se describe en el Ejemplo I. El Ara-AMP generada mediante la activación del compuesto 30.1, se detectó mediante HPLC de apareamiento de iones, de fase inversa, de la forma que sigue a continuación. Se procedió a parar las reacciones, mediante la adición de metanol, a una concentración del 60%, se filtraron (mediante un filtro de 0,2  $\mu\text{M}$ ), y se liofilizaron. Las muestras, se resuspendieron en tampón de HPLC (10 mM fosfato, pH 5,5, 2,5 mM octil-trietil-amonio), éstas se cargaron en una columna de HPLC del tipo "YMC C8 HPLC column (250 x 4,6 mm)", y se eluyeron con un gradiente de metanol, a un 80%. Formación de ara-AMP, se confirmó, mediante la co-elución con un patrón estándar de ara-AMP, auténtico.

Resultados: El grado o tasa de formación del compuesto de origen, a partir de los compuestos 1.3 y 7.1, se determinó como siendo de unos valores de 0,55 y 0,85 nmoles/mg de proteína microsomal /minuto, respectivamente. La tasa de reacción observada para la formación de ara-AMP del compuesto 30.1, era de 0,12 nmoles/minuto/mg de proteína microsomal. La totalidad de los tres fármacos, se transformaron así, de este modo, en sus respectivos compuestos de origen, mediante una reacción catalizada de microsomas, que requería NADPH.

Ejemplo F: Identificación de la isozima p450, involucrada en la activación

Se procedió a evaluar los compuestos 30.1, 1,3, y 7,1, para conversión catalizada del microsoma humano, al compuesto de origen, en ausencia y presencia de inhibidores específicos de las tres isozimas p450 mayores: cetoconazol (CYP3A4), furafilina (CYP1A2), y sulfafenazol (CYP2C9).

Procedimientos: Las reacciones (0,5 ml @ 37°C) consistieron en 0,2 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 13 mM de glucosa-6-fosfato, 2,2 mM de  $\text{NADP}^+$ , 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 0-2,5 mg/ml de proteína humana microsomal (de la firma In Vitro Technologies, Inc.), 250  $\mu\text{M}$  de profármaco, y 0-100 mM de inhibidor de isoenzima p450. El Ara-AMP, compuesto de origen del compuesto 30.1, se detectó mediante HPLC de apareamiento de iones, de fase inversa, de la forma que sigue a continuación. Se procedió a parar las reacciones, mediante la adición de metanol, a una concentración del 60%, se filtraron (mediante un filtro de 0,2  $\mu\text{M}$ ), y se liofilizaron. Las muestras, se resuspendieron en tampón de HPLC (10 mM fosfato, pH 5,5, 2,5 mM octil-trietil-amonio), éstas se cargaron en una columna de HPLC del tipo "YMC C8 HPLC column (250 x 4,6 mm)", y se eluyeron con un gradiente de metanol, a un 80%. Formación de ara-AMP, se confirmó, mediante la co-elución con un patrón estándar de ara-AMP, auténtico. La generación del compuesto de origen, procedentes de los compuestos 1.2 y 7.1, se determinó de la forma que se describe en el Ejemplo I.

Resultados: Se procedió a convertir, rápida y fácilmente, el compuesto 30.1, a ara-AMP en microsomas del hígado humano. El grado de conversión observado, para la formación de ara-AMP, era de 0,12 nmoles/minuto/mg de proteína microsomal. El cetoconazol inhibió la formación de ara-AMP, de una forma dependiente de la dosis; Se observó un porcentaje de inhibición del 95%, a 1  $\mu\text{M}$ , una concentración que se sabe que inhibe el CYP3A4, de una forma específica. Los otros inhibidores, furafilina y sulfafenazol, no mostraron ninguna inhibición significativa. Los resultados, indicaban el hecho de que, el CYP3A4, es la isoforma primaria de p450, responsable para la activación del compuesto 30.1, en el hígado humano. Se obtuvieron unos resultados similares, con los compuestos 1.3 y 7.1, en microsomas humanos.

Ejemplo G: Activación de los compuestos 30.1 y 28.4, mediante CYP3A4 recombinante

Se procedió a evaluar la activación de los compuestos 30.1 y 28.4, en reacciones que contienen microsomas procedentes de células de insectos infectados con baculovirus, que coexpresaban CYP3A4 recombinante y citocromo p450 reductasa (Panvera Corp., Madison, WI).

Procedimientos: La composición de la mezcla de reacción, era similar a la que se describe en el Ejemplo E. Las reacciones, se terminaron mediante la adición de metanol a una concentración final del 60% y, los productos, se analizaron, de una forma típica, mediante HPLC, con la utilización de una columna de fase inversa del tipo "YMC reverse phase C8 HPLC column (250 x 4,6 mm)". Las muestras, se cargaron en una columna en fase móvil A (10 mM

fosfato, pH 5,5, 2,5 mM octil-trietil-amonio) y se eluyeron con un gradiente de fase móvil B (metanol), a un valor del 60%, en un transcurso de tiempo de 10 minutos. El efluente, se controló a 254 nm.

Resultados: Se encontró que, la activación de los compuestos 30.1 y 28.4, a sus respectivos compuestos de origen, era dependiente de la presencia de NADPH, y que era lineal, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 37°C. El grado de formación de ara-AMP, a partir del compuesto 30.1 (250 µM) era de  $3,3 \pm 0,5$  nmoles/ minuto/ nmol de CYP3A4. Estos estudios, confirmaron el hecho de que, la formación de PMEA, a partir del compuesto 28.4 (100 µM), era de  $3,1 \pm 0,1$  nmoles/ minuto/ nmol de CYP3A4. Estos estudios, confirmaron el hecho de que, la isoforma p450 de CYP3A4, catalizaba la oxidación del compuesto 30.1, y del compuesto 28.4

Ejemplo H: Identificación de diasterómeros activos

Se procedió a evaluar la oxidación catalizada mediante la enzima p450, de los cuatro isómeros del compuestos 30.1, en reacciones que contenían microsomas, procedentes de células de células de insectos infectados con baculovirus, que coexpresaban CYP3A4 recombinante y citocromo p450 reductasa (Panvera Corp., Madison, WI).

Procedimientos: Las mezclas de reacción, eran similares a las que se describen en el Ejemplo E. Se separaron soluciones stock de profármaco, en metanol, y éstas se añadieron a la mezcla de reacción, a una concentración final de 100 µM. Las reacciones, se terminaron mediante la adición en metanol, a una concentración del 60% (referida a volumen / volumen), éstas se evaporaron, y se redisolviéron en metanol. Se procedió a separar los isómeros del compuesto 30.1, y éstos se cuantificaron mediante HPLC, mediante el uso de una columna de fase inversa del tipo "YMC reverse phase C8 column (250 x 4,6 mm)", equilibrada con una fase móvil A (0,1% TFA) y eluída con un gradiente de fase móvil B al 80% (metanol), durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Los isómeros 1, 2, 3, y 4, tenían unos tiempos de reacción de 11,4, 12, 12,1, y 12,4 minutos, respectivamente.

Resultados: Los grados de reacción, fueron lineales, durante el transcurso de tiempo de 30 minutos del período de reacción. Los grados de oxidación, para cada isómero, se muestran abajo, a continuación (los números de isómero, se refieren a su orden de elución, procedente de la columna de HPLC):

Isómero	nmoles oxidados / minuto / nmol de CYP3A4
1	0,31
2	0,54
3	0,70
4	0,75

Estos resultados, indican el hecho de que, la totalidad de los cuatro isómeros del compuesto 30.1, eran sustratos para el CYP3A4. El isómero 1, era el sustrato más pobre, mientras que, el sustrato 4, era el mejor. Esto, representa una conformidad en concordancia con los resultados in vivo que se describen en el Ejemplo N. La selección de los isómeros individuales purificados, puede permitir la optimización de los parámetros farmacocinéticos y fármacodinámicos.

Ejemplo I: Activación en hepatocitos aislados de la rata

Se procedió a evaluar los compuestos 7.1, 7.2, y 1.3, para la activación al compuesto de origen, en hepatocitos aislados de ratas.

Procedimientos: Los hepatocitos, prepararon a partir de ratas de la raza Sprague-Dawley (de 250-300 g), alimentadas, en concordancia con el procedimiento de Berry y Friend (Berry, M.N., Friend, D.S. J. Cell Biol. 43, 506-520 (1969)), de la forma modificada por parte de Groen (Groen, A.K. et al. Eur J. Biochem 122, 87-93 (1982)). Se procedió a incubar los hepatocitos (75 mg de peso húmedo/ml), en 1 ml de tampón de Krebs-bicarbonato, que contenía 10 nM de glucosa y 1 mg/ml de BSA. Las incubaciones, se llevaron a cabo en una atmósfera consistente en un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbono, en tubos de Falcon, de 50 ml de capacidad, sumergidos en un baño de agua sometida a una agitación rápida (a una temperatura de 37°C). Se procedió a disolver los profármacos, en DMSO, para proporcionar 10 mM de soluciones stock y, a continuación, se diluyeron en las suspensión de células, para proporcionar una concentración final de 100 µM. Se procedió a retirar los alícuotos de la células, en unos puntos de tiempo apropiados, durante un transcurso de tiempo de una hora, y éstos se agitaron con una capa de silicio / aceite mineral, en un ácido perclórico al 10%. Los extractos celulares, en las capas ácidas, se neutralizaron, y el contenido de metabolito de profármaco intracelular, se analizó, mediante HPLC de fase inversa. Para el análisis, se utilizó una columna de ODS. se procedió a eluir, con un gradiente de fosfato sódico de 10 mM, pH 5,5, a un 75% de acetonitrilo. La detección, se realizó a 310 nm. Los picos, en los cromatogramas, se identificaron mediante comparación con los tiempos de retención y el espectro de los patrones estándar de fármaco y del compuesto progenitor (compuesto de origen).

Resultados: Ambos compuestos, el compuesto 7.1 y compuesto 7.2, generaron unos niveles pico de

5 intrahepatocitos, de 6-cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol (aproximadamente 700 y 500 nmoles /g de células, respectivamente), dentro de un transcurso de tiempo de 5 minutos, de la adición de la suspensión celular. El compuesto 1.3, generó unos niveles altos similares, de su compuesto de origen, la 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina. Los datos, indicaban el hecho de que, los profármacos, se difundían rápidamente al interior de las células, y que éstos se metabolizaban rápidamente, intracelularmente, al compuesto de origen.

Ejemplo J: Inhibición de la producción de glucosa, en hepatocitos de ratas (a título ilustrativo, no formando parte de la invención).

10 Se procedió a someter a tests de ensayo, profármacos de inhibidores de FBPassa, para la inhibición de la producción de glucosa, en hepatocitos aislados, de ratas.

15 Procedimientos: Se procedió a preparar los hepatocitos, a partir de ratas de la raza Sprague-Dawley (de 250-300 g de peso), que habían ayunado durante toda la noche, de la forma que se describe en el ejemplo I. Los hepatocitos (75 mg de peso húmedo / ml), se incubaron en tampón de 1 ml de Krebs-bicarbonato, que contenía 1 mg/ml de BSA. Las incubaciones, se llevaron a cabo en una atmósfera consistente en un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbono, en tubos de Falcon, de 50 ml de capacidad, sumergidos en un baño de agua sometida a una agitación rápida (a una temperatura de 37°C). Después de un transcurso de tiempo de equilibrado, de 10 minutos, se procedió a añadir lactato y piruvato, a unas concentraciones de 10 nM y 1 mM, respectivamente. A la adición de los substratos gluconeogénicos, le siguió, rápidamente, por la adición de una concentración apropiada del compuesto de ensayo. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, se procedió a retirar un alícuoto (0,25 ml), se transfirió a un tubo de Eppendorf, y se centrifugó. A continuación, el sobrenadante (50 µl), se sometió a test de ensayo para el contenido de glucosa, mediante la utilización de equipo de glucosa – oxidasa, a modo de “kit”, del tipo “Glucose Oxidase kit” (de procedencia de la firma Sigma Chemical Co.), siguiendo las instrucciones del fabricante.

20 Resultados: La tabla que se facilita abajo, a continuación, describe el efecto inhibitorio sobre la gluconeogénesis, para diversos profármacos preparados en los Ejemplos. Puesto que, se encontró que ninguno de los profármacos eran inhibidores de la FBPassa, la inhibición de la gluconeogénesis en hepatocitos, es una medición de grado de activación del profármaco, al compuesto de origen activo. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, la totalidad de los profármacos, se convirtieron, en su respectivo compuesto de origen activo, en hepatocitos. .

Compuesto	% de inhibición @ 100 µM	IC50, µM
1,1		77
35 1,3		13
1,4	36	
7,1		48
2,4	40	
4,2	68	
40 5,2	36	
5,2	16	
7,2		90
4,3	55	
6,1	11	
45 7,1	65	48
7,3	61	
7,4		25
7,5		13

50 Ejemplo K: Metabolitos de fármacos biológicamente activos, formados a continuación de la activación del profármaco en hepatocitos de ratas, aislados

Se procedió a controlar, in situ, el metabolismo del compuesto 28.4 y del compuesto 30.1, para activar los fosfatos de nucleósidos antiviricos, en hepatocitos de ratas, aislados.

55 Procedimientos: Se procedió a preparar e incubar los hepatocitos, tal y como se describe en el Ejemplo I. Los compuestos 28.4 y 30.1, y sus respectivos compuestos de origen, PMEa y ara-AMP, se disolvieron en DMSO ó metanol para proporcionar 10 mM de solución stock y, a continuación, se diluyeron en la suspensión de células, para proporcionar una concentración final de 100 µM. En los puntos de tiempo apropiados, en un transcurso de tiempo de 2 – 4 horas, se retiraron alícuotos de la suspensión de células, y se agitaron, mediante una capa de silicio / aceite mineral, en ácido perclórico al 10%. Los extractos de células, en la capas de ácido, se neutralizaron, mediante la adición 0,3 volúmenes de 3M KOH / 3M KHCO<sub>3</sub> y, a continuación, se procedió a centrifugar el extracto, se filtró (mediante un filtro de 0,2 micrómetros) y se cargó en una columna de HPLC, de intercambio de iones, equilibrada con un 70% de A (10 mM fosfato amónico, pH 3,5, 6% ETOH) y un 30% B (1 M fosfato amónico, pH 3,5, 6% ETOH). Los Ara-ATP y PMEApp, se eluyeron con un gradiente de hasta un 80% de B. La detección, se realizó a 254 nm.

Resultados: La tabla que se facilita abajo, a continuación, demuestra claramente el hecho de que, ambos compuestos, el compuesto 28.4 y el compuesto 30.1, se convirtieron rápida y fácilmente, a PMEApp-difosfato y ara-ATP, en los hepatocitos.

5 Los bajos niveles de ara-ATP generados con el compuesto 30.1, con relación al ara-AMP, se deben, más probablemente, al lento grado de activación del profármaco, al compuesto de origen, en las células. In vivo, el compuesto 30.1, demostró que tenía una clara ventaja, con respecto al ara-AMP, tal y como se evidencia, mediante unos niveles de 3 a 5 veces mayores, de ara-ATP, generado en el hígado (Ejemplo O).

10

Compuesto	Dosis, $\mu\text{M}$	Producto	Punto de tiempo	Concentración del producto, moles/g células
Compuesto 28,4	100	PMEApp	4 horas	169
PMEApp	250	PMEApp	4 horas	120
15 Compuesto 30.1	100	ara-ATP	2 horas	108 $\pm$ 4
araAMP	100	ara-ATP	2 horas	212 $\pm$ 0,6

Ejemplo L: Identificación de los productos de segmentación de Profármacos

20 Se procedió a evaluar el compuesto 1.1, para la conversión catalizada de microsomas, al compuesto de origen, el ácido 2-{5-[9-(2-feniletíl)-8-adeninil]}furanilfosfónico y fenol, un subproducto esperado de la reacción.

Procedimientos: Se procedió a preparar microsomas del hígado de la rata, tal y como se describe en el Ejemplo I. Las condiciones de la reacción, el procesado de las muestras, y el análisis de HPLC, eran de la forma que se describe en el Ejemplo D. El fenol, se identificó mediante HPLC, mediante su tiempo de retención, y las características del espectro, con relación a un patrón estándar auténtico.

25

Resultados: Se generaron el ácido 2-{5-[9-(2-feniletíl)-8-adeninil]}furanilfosfónico y fenol, de una forma lineal, durante un transcurso de tiempo de reacción de 5 horas, a una tasa de 15 pmoles / mg proteína microsomal / minuto. Se liberaron el ácido 2-{5-[9-(2-feniletíl)-8-adeninil]}furanilfosfónico y fenol, de una forma equimolar, del modo que se había esperado. Estos resultados, un mecanismo de oxidante / de  $\beta$ -eliminación.

30

Ejemplo M: biodisponibilidad oral

35 Se procedió a estimar la biodisponibilidad oral (OBAV – del ingles, oral bioavailability)) del compuesto 30.1, mediante comparación con el área bajo la curva de ara-ATP, generada en la siguiente administración oral, con respecto a la que se genera a continuación de una administración intravenosa. La biodisponibilidad oral de los profármacos, de una variedad de inhibidores de FBPassa de ácido fosfónico, se estimó mediante un procedimiento de excreción urinaria, en la rata.

40

Procedimientos: Se procedió a dosificar ratas en estado de ayuno, oralmente e intravenosamente, con el compuesto 30.1, a unas tasas de 3 mg/kg y de 10 mg/kg. Se obtuvieron muestras de hígado y, éstas, se procesaron y se analizaron para el contenido de ara-ATP, de la forma que describe en el ejemplo P.

45 Los profármacos de inhibidores de FBPassa (a título de ilustración, no formando parte de la presente invención), se disolvieron en 10% etanol / 9% polietilenglicol (de un mw - peso molecular - de 400), y se administraron mediante sonda oral, a unos dosis de 20 ó 40 mg/kg, de equivalentes del compuesto de origen, a ratas de la raza Sprague Dawley (de 220 – 240 g de peso), que habían estado en ayuno durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, se procedió a colocar las reatas en jaulas metabólicas, y se recolectó la orina, durante un período de tiempo de 24 horas. La cantidad de compuesto progenitor (compuesto de origen) excretada, se determinó mediante análisis de HPLC. Para la ejecución de estas mediciones, se utilizó una columna de ODS, eluida con un gradiente de tampón de fosfato potásico, pH 5,5 a cetónitrilo. La detección se realizó a 310 – 325 nm. El porcentaje de biodisponibilidad oral, se estimó mediante comparación de la recuperación, en la orina, del compuesto de origen generado a partir del profármaco, con respecto al que se ha recuperado en la orina, 24 horas después de la administración intravenosa de compuesto insustituído, a una tasa de aproximadamente 10 mg/kg. Los compuestos de origen, se disolvieron típicamente en dimetilsulfóxido, y se administraron vía la vena caudal, en animales que se anestesiaron brevemente con halotano.

50

55

Resultados: Se encontró que, la biodisponibilidad oral del compuesto 30.1, era de un 17,4% y un 13,7%, mediante la comparación de las dosis de 10 mg/kg y 3 mg/kg de las administraciones oral e intravenosa, respectivamente. Estos resultados, sugieren el hecho de que, el compuesto 30.1, puede administrarse oralmente, para el tratamiento de la enfermedad vírica. El araA, el compuesto de origen, ha sido únicamente de utilidad como un tratamiento parenteral, debido a su baja biodisponibilidad oral. ["Adenina Arabinoside: An Antiviral Agent", Adenina-arabinósido: Un agente antivírico -, (1975) D. Pavan-Langston, Editor, Raven Press Publishers, New York].

60

65

Los resultados para los profármacos inhibidores de FBPasa (a título ilustrativo, no formando parte de la invención), eran de la forma siguiente:

	Profármaco	Compuesto de origen	% compuesto original de OBAV	% Profármaco de OBAV
5	<b>2.4</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	8.7
	<b>4.2</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	8.5
	<b>5.2</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	2.4
	<b>7.2</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	12.5
	<b>4.3</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	11.6
10	<b>7.1</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	10.9
	<b>7.3</b>	6-Cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol	0.5	14.1

Tal y como se evidencia de lo anteriormente expuesto, los profármacos, incrementaron la biodisponibilidad oral del 6-cloro-1-isobutil-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol, en un valor de 2,5 – 25 veces

15

Ejemplo N: Farmacocinética del compuesto 30.1 y de ciertos metabolitos de fármacos.

Se procedió a evaluar la farmacocinética del compuesto 30.1, en la rata.

20

Procedimientos: El compuesto 30.1, se administró a una tasa de 20 mg/kg, a ratas que se encontraban en ayunas, vía la vena caudal, bajo una ligera anestesia de halotano. En puntos de tiempo apropiados, después de la administración del fármaco, se volvió a anestesiarse las ratas, con halotano. Se procedió, a continuación, a abrir la cavidad peritoneal, y se obtuvo una muestra de sangre de la vena caudal abdominal, y el hígado, se inmovilizó, mediante sujeción, y se extirpó. Se centrifugaron brevemente muestras de sangre y, la fracción de plasma, se extrajo, a continuación, con 1,5 volúmenes de metanol, y éstas se procesaron y se analizaron mediante HPLC, de la forma que se ha descrito en el Ejemplo A. Las muestras de hígado, se extirparon, se congelaron en nitrógeno líquido, y se homogeneizaron, en metanol al 100%. Se procedió, a continuación, a centrifugar los extractos de hígado, a 14.000 revoluciones por minuto y, subsiguientemente, los sobrenadantes de los metabolitos, se filtraron y evaporaron hasta secado. Las muestras, se volvieron a suspender en suero salino isotónico, y se analizaron mediante HPLC, de la forma que se describe en el Ejemplo A. Los parámetros farmacocinéticos, se determinaron mediante la ayuda de un software informático del tipo WinNonLin versión 1:1 (de la firma Scientific Consulting, Inc.). Los estudios de las excreciones renales, se realizaron de la forma que se describe en el Ejemplo Q.

25

30

Resultados: Se calcularon los siguientes parámetros farmacológicos, para el compuesto 30.1:

35

	Aclaramiento	3,34 l/h/kg
	Vida media del plasma	0,19 horas
	Volumen de distribución	0,70 l/kg
	Tiempo medio de permanencia	0,21 horas
40	Vida media del hígado	0,90 horas
	Excreción urinaria (renal) (24 horas)	(57,7±5,9%)

La ruta primaria de aclaramiento, era renal (~58%). No obstante, la corta vida media del plasma, y el bajo volumen de distribución del compuesto 30.1, acoplado con las altas concentraciones de producto observados en hígado (~20 nmoles/g a los 20 minutos), sugieren el hecho de que, el compuesto 30.1, se extrajo del plasma, también, mediante el hígado. El metabolismo hepático del compuesto 30.1, a ara-ATP, y / u otros producto, podía contar, de una forma potencial, para el aclaramiento del 42% restante de la dosis.

45

Los resultados obtenidos, indicaban también el hecho de que, los cuatro isómeros del compuesto 30.1, experimentaron un metabolismo hepático, a diferentes tasas. Los isómeros, se separaron en concordancia con lo expuesto en el Ejemplo H. El isómero 1, por ejemplo, se clarificó, en el hígado, de una forma significativamente más lenta que el isómero 3. Las vidas medias hepática, para los isómeros 1 y 3, fueron de 0,98 horas y de 0,54 horas, respectivamente.

50

Ejemplo O: Suministro mejorado, en el hígado, de ara ATP, y generación reducida de ara-hipoxantina

Se procedió a comparar, en la rata, el perfil temporal de la generación de ara-hipoxantina y ara-ATP, a continuación de la administración intravenosa del compuesto 30.1, y ara-AMP libre,

60

Procedimientos: Se administraron el compuesto 30.1 y ara-AMP (Sigma), a ratas en estado de ayuno, normales, intravenosamente (en suero salino), vía catéteres en la vena caudal. A apropiados puntos de tiempos, después de la administración del fármaco, los animales, se anestesiaron ligeramente, con halotano. Se procedió, a continuación, a abrir la cavidad peritoneal y se obtuvo una muestra de sangre, de la vena caudal abdominal y, el hígado, se sujetó, inmovilizándolo, y se extirpó.

65

Se procedió a heparinizar las muestras de sangre y se preparó el plasma. Las muestras de plasma (100 µl), se mezclaron con ácido perclórico 4 N (40 µl), se sometieron a agitación y, a continuación, se clarificaron mediante centrifugación. Los sobrenadantes, se analizaron para la ara-hipoxantina, mediante HPLC, mediante la utilización de una columna del tipo "Beckman Ultrasphere ODS column (4,6 x 150 mm)". La columna, se eluyó con ácido acético 100 mM, a un caudal de flujo de 1,0 ml/minuto. El eluyente, se controló mediante absorbancia UV, a 254 nm.

Los hígados, se homogeneizaron inmediatamente, en 3 volúmenes de ácido perclórico al 10% (peso / peso), y los extractos, se clarificaron, mediante centrifugación, a 2.500 x g (durante un transcurso de tiempo de 5 minutos). Los sobrenadantes resultantes, se retiraron y se neutralizaron con 0,3 volúmenes de 3M KOH / 3M KHCO<sub>3</sub>. Se procedió, a continuación, a agitar los extractos de hígado neutralizados, en una microcentrifugadora del tipo "Eppendorf microfuge", a una velocidad angular de 10.000 revoluciones por minuto (durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 4°C). Los sobrenadantes, se analizaron, para el contenido de ara-ATP, mediante HPLC de fase inversa (HP1050) mediante la utilización de una columna del tipo "Whatman Partisphere SA column (4,6 x 125 mm)". Se utilizó un gradiente de tampón de fosfato amónico 0,3 M, a un pH de 3,5 a hasta un tampón de fosfato amónico 0,8 M, a un pH de 3,5 (a un caudal de flujo de 1 ml/minuto).

La excreción renal de araH, después de la administración i.v. del compuesto 20.1 ó ara-AMP, se determinó de la forma que se describe en el Ejemplo Q.

Resultados: No se detectó ara-hipoxantina, después de la administración del compuesto 30.1. Tampoco se detectó ara-hipoxantina en la orina. Como contraste de ello, el ara-AMP, a dosis equivalentes, generó unos niveles µmolares de ara-hipoxantina en el plasma, los cuales persistieron durante un transcurso de tiempo de 8 horas. Adicionalmente, además, se excretó un porcentaje del 19,2% de la dosis de 10 mg/kg equivalente de ara-AMP, en forma de una ara-hipoxantina, en la orina.

Ambos, el compuesto 30.1 y el ara-AMP, generaron rápida y fácilmente ara-ATP en el hígado. Basándose en el área bajo la curva, los niveles de Ara-ATP, generados en el hígado, mediante el compuesto 30.1, a unas dosis de 10 mg/k y de 3 mg/kg, eran 5,2 veces y 2,1 veces mayores, respectivamente, en un transcurso de tiempo de 8 horas, que los generados mediante una dosis equivalente de 10 mg/kg, de ara-AMP. Estos estudios, indican el hecho de que, el compuesto 30.1, tiene una ventaja con respecto al ara-AMP, in vivo, debido al hecho de que se generaron unos niveles más altos, del metabolito antivirico activo, ara-ATP, en el hígado, mientras que no se detectó hipoxantina, un metabolito asociado con la toxicidad del ara-AMP, en el plasma o en la orina.

Ejemplo P: Generación de PMEA-difosfato hepático, y PMEA en plasma, después de la administración intravenosa del compuesto 29,4 y bisPOM-PMEA, a ratas.

Se compararon, en la rata, el metabolismo del compuesto 29,4 y bis-POM-PMA, al difosfato nucleósido antivirico PME App, y el compuesto de origen PMEA. ,

Procedimientos: Se procedió a disolver el compuesto y bisPOM-PMEA, en DMSO/etanol y, se administraron intravenosamente (10 mg/kg, equivalentes de PMEA), a ratas en estado de ayuno, vía catéteres en la vena caudal, bajo una ligera anestesia con halotano. A apropiados puntos de tiempo, se obtuvieron muestras de sangre y de hígado, y éstas de procesaron de la forma que se describe en el Ejemplo O. Se analizaron, mediante HPLC, el PMEA-difosfato en el hígado, y PMEA en el plasma, de la forma que se ha descrito para el ara-ATP y la ara-hipoxantina, respectivamente, en el Ejemplo O

Resultados: Ambos, el compuesto 28.4 y el bisPOM-PMEA, generaron unos niveles rápida y fácilmente detectables de PMEA-difosfato, en el hígado. El área bajo la curva de PMEA-difosfato hepático, era 3 veces mayor, para el bisPOM-PMEA, con relación al compuesto 28.4. Los niveles de PMEA en plasma, no obstante, eran más de 10 veces menores, con el compuesto 28.4, con relación a la bisPOM-PMEA. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, la exposición periférica a la PMEA, puede reducirse, mediante la utilización de un profármaco cíclico, objetivizado como diana, para el hígado y, conjuntamente con los descubrimientos descritos en el Ejemplo O, sugieren que, el índice terapéutico para la PMEA, puede incrementarse, con el compuesto 28.4.

Ejemplo Q: Excreción renal de PMEA, después de la administración intravenosa del compuesto 28.4, bisPOM-PMEA, y PMEA, en ratas

Se procedió a comparar los perfiles de excreción renal, del compuesto 28.4, de bisPOM-PMEA, y de PMEA, en ratas.

Procedimientos: Se procedió a disolver el compuesto 28.4, bisPOMPMEA, y PMEA, en suero salino isotónico de 56% DMSO / 44%, y se administraron intravenosamente, a ratas, en la vena caudal. A continuación, las ratas, se enjaularon en jaulas metabólicas, y se recogió la orina, durante un período de tiempo de 24 horas. Las muestras de orina, se extrajeron con 70% metanol / 2% ácido acético, se agitaron, y se clarificaron, mediante centrifugación. Se

procedió a analizar los sobrenadantes, para el contenido de PMEA, mediante HPLC de fase inversa. Se utilizó una columna del tipo "Beckman Ultrasphere ODS (4,6 x 150 mm)", con un gradiente de 20 mM fosfato potásico, pH 6,2, a un 50% acetonitrilo.

5 Resultados: La excreción renal de PMEA y de PMEA generada a partir de POM-PMEA, era de un 83% y de un 54%, respectivamente, de la dosis administrada. Como contraste de ello, se recuperó menos de un 1% de la dosis del compuesto 28.4, como PMEA, en la orina. Estos resultados, indican el hecho de que, la exposición renal y, así, de este modo, la toxicidad renal, asociada con PMEA, puede evitarse, mediante la administración del profármaco 28.4.

10 Ejemplo R: Evaluación toxicológica preliminar del compuesto 30.1, en ratones.

Se procedió a evaluar la toxicidad del compuesto 30.1, en ratones.

15 Procedimientos: Se administraron intravenosamente el compuesto 30.1 y el Ara-AMP libre, a ratones C57, normales, durante un transcurso de tiempo de 22 días, a unos dosis de 10 y de 100 mg/kg (b.i.d. – dos veces al día -). Se controlaron los factores tales como la muerte, y otros signos obvios de toxicidad, tales como la pérdida de peso, temblores, encorvamiento, abatimiento, diarrea, letargo, e hiperactividad. En el día 22, después de 3 horas de la dosificación final, los ratones, se sacrificaron y, los hígados, se retiraron y se homogeneizaron, en 3 volúmenes (con respecto al peso del hígado), de ácido perclórico al 10%. Los extractos de hígado, se neutralizaron, y se cuantificó el ara-ATO, mediante HPLC de intercambio de iones, de la misma forma que en el Ejemplo K.

20 Resultados: No hubo mortalidad durante el transcurso del estudio, ni tampoco hubieron ningunas diferencias significativas de toxicidad, tales como la ganancia de peso observadas, para cualesquiera de los ratones tratados, con relación a los controles tratados con suero salino. Adicionalmente, además, no se observaron comportamientos anormales, durante el período de tiempo del tratamiento. Los niveles de araATP medidos en el hígado, al final del período de tiempo del tratamiento, se muestran en la tabla que se facilita abajo, a continuación.

Compuesto	Dosis, mg/kg/día	araATP, nmoles/g de hígado
30 araAMP	20	2,5 ± 0,2
Compuesto 30.1	20	6,6 ± 1,6
araAMP	200	19,1, ± 4,0
Compuesto 30.1	200	23,1 ± 6,9

35 Los resultados obtenidos, demuestran el hecho de que, el compuesto 30.1 puede administrarse de una forma segura, a los ratones, en un período de tiempo de 22 días, a unas dosis de hasta 200 mg/kg/día, al mismo tiempo que genera unos niveles de ara-ATP, los cuales son iguales o mayores que los niveles generados mediante el compuesto de origen, ara-AMP

40 Ejemplo S: Niveles de fármaco suspendido

Tal y como se describe en el Ejemplo O, la vida media en plasma, del fármaco 30.1, en la rata, era de 12 minutos, mientras que, la del ara-AMP, según se juzga por su inhabilidad para detectar compuesto en plasma, era considerablemente más corto. Éste último, es correspondientemente en concordancia con los estudios reportados en marmotas de América y en humanos. En las marmotas de América, a las que se les había administrado ara-AMP, intravenosamente, los niveles de ara-AMP en plasma, disminuyeron en un valor correspondiente a un porcentaje mayor del 90%, durante un transcurso de tiempo de 2,5 minutos, sugiriendo una vida media del orden de segundos [Ponzetto, A. et al. (1991) *Hepatology* 14: 16-24]. A continuación de la administración intravenosa, a pacientes humanos, no se detectó ara-AMP en el plasma, indicando ello, también, una vida media extremadamente corta [como, por ejemplo, Whitley, RJ et al (1980) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, - Agentes antimicrobianos y quimioterapia -, 18: 709-715]. El compuesto 30.1, en virtud de sus niveles sostenidos en plasma, puede así servir, de este modo, como un depósito o reserva del compuesto de origen, y puede por lo tanto ser de utilidad en la extensión de la vida media farmacocinética y farmacodinámica del compuesto de origen.

55 La vida media farmacodinámica de los compuestos de origen, puede también extenderse, procediendo a seleccionar profármacos, con un lento grado de activación. En el estudio que se describe en el Ejemplo O, se encontró el hecho de que, los cuatro isómeros del compuesto 30.1, se activaron a diferentes grados, en el hígado. Así, por ejemplo, el isómero 1, tenía una vida media de eliminación terapéutica, de 0,98 horas, mientras que, el isómero 3, tenía una vida media de 0,54 horas. Esto sugiere el hecho de que, la vida media intrahepática del compuesto 30.1 y, así, presumiblemente, la del nucleósido trifosfato antivírico activo, ara-ATP, depende del diasterómero del fármaco. Así, por ejemplo, el Isómero 1, tendría una vida media relativamente larga, mientras que, el isómero 3, tendría una vida media más corta.

65

## Ejemplo T: Distribución del tejido

El compuesto 30.1, se somete a tests de ensayo, para la activación en homogeneizados procedentes de varios tejidos, con objeto de valorar la especificidad de la activación en el hígado.

5 Procedimientos: Se procede a anestesiar las ratas, con halotano, y se extirpan tejidos, incluyendo el hígado, riñón, cerebro, corazón, estómago, bazo, músculo, pulmón, y éstos se congelan en nitrógeno líquido. Se procede, a continuación, a homogeneizar los tejidos, en 1 a 3 volúmenes de 50 mM Tris/HCl, 154 mM KCl, 1 mM EGTA pH 7,4. El homogeneizado, se centrifuga a una velocidad angular de 10.000 revoluciones por minutos, y a una temperatura de 4°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, el sobrenadante, se recupera. El citosol del hígado, se preparó mediante la centrifugación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una velocidad angular de 40.000 revoluciones por minutos, y una temperatura de 4°C. La mezcla de reacción, consistía en 50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,4, 13 mM glucosa-6-fosfato, 2 mM NADP<sup>+</sup>, 10 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 100 mM compuesto 30.1 y homogeneizado de tejido, a una concentración de proteínas de 8,5 mg/ml. Se procedió a incubación, a una temperatura de 37°C. Se tomaron alícuotos, después de unos transcurros de tiempo de 0 y de 1 hora de incubación, y se extrajeron con 60% metanol. Los extractos metabólicos, se centrifugaron a una velocidad angular de 14.000 revoluciones por minutos, y se filtraron, previamente al análisis mediante HPLC. Las muestras, se cargaron en una columna del tipo "YMC C8 column" equilibrada con 0,1% TFA y se procedió a eluir con un gradiente de metanol, al 80%. La activación del compuesto 30.1, a ara-AMP, se controló a 254 nM.

20 Resultados: La activación del compuesto 30.1, en los homogeneizados del hígado de rata, crudos, se espera que tenga como resultado la merma del profármaco y la formación del compuesto de origen, ara-AMP. La incubación del compuesto 30.1 con citosol del hígado, el cual no contenía microsomas, no tenía como resultado la activación. La incubación con la totalidad de los otros homogeneizados de tejidos, no se esperaba que tuviera como resultado la activación. Los resultados de esta naturaleza, indican una activación específica del hígado, del compuesto 30.1.

## Ejemplo U: Suministro de 6-Amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, al hígado

30 Se procedió a evaluar la generación del compuesto de origen 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, en el hígado, a continuación de la administración del profármaco 1,3, en la rata.

35 Procedimientos: El compuesto 1.3, se disolvió en DMSO, y se administró intraperitonealmente, a ratas que se encontraban e régimen de ayuno, a una dosis de 50 mg/kg. En varios puntos de tiempo, a continuación de la administración del fármaco, los animales, se anestesiaron con halotano. Se procedió, a continuación, a abrir la cavidad peritoneal, y se obtuvo una muestra de sangre, a partir de la vena caudal abdominal, y el hígado, se sujetó, inmovilizándolo, y se extirpó. Las muestras de sangre y del hígado, se procesaron, de la forma que se describe en el Ejemplo P, y éstas se analizaron, para el contenido de 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, de la forma que se describe en el Ejemplo I.

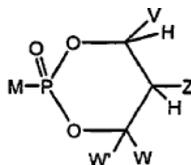
40 Resultados: Se detectó la 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, en ambos, el plasma y el hígado, a continuación de la administración del compuesto 1.3. Los niveles pico, medidos en el punto de tiempo más temprano, de 1 hora, eran de 5,8 mM en plasma y de 5 nmoles/g de tejido en hígado. La 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, persistió, en el plasma y en el hígado, durante un transcurso de tiempo de 4 horas (el último punto de tiempo medido).

45 Los datos, demuestran el hecho de que, el compuesto 1.3, se metaboliza a 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, in vivo, y que, la administración del profármaco, tiene como resultado el suministro de 6-amino-9-neopentil-8-(2-fosfonofuranil)purina, al hígado.

50

## REVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en donde,:

V se selecciona de entre el grupo consistente en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

W y W' se seleccionan independientemente de entre el grupo el grupo consistente en -H, alquilo, aralquilo, alicíclico, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, 1-alquenoilo, 1-alquinoilo, y -R<sup>9</sup>;

Z, se selecciona de entre el grupo consistente en -CHR<sup>2</sup>OH, -CHR<sup>2</sup>OC(O)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)R<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(S)OR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OC(O)SR<sup>3</sup>, -CHR<sup>2</sup>OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -CHR<sup>2</sup>N<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>arilo, -CH(aril)OH, -CH(CH=CR<sup>2</sup>)OH, -CH(C≡CR<sup>2</sup>)OH, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, -OCO<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -SCOR<sup>3</sup>, -SCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NH-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>2</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup>, es un R<sup>3</sup> ó -H;

R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, aralquilo, y alicíclico; y

R<sup>9</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, aralquilo, y alicíclico;

p, es un número entero de 2 a 3; y

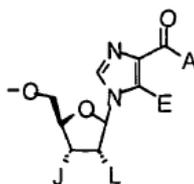
M, se selecciona de entre el grupo, el cual, unido a PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, P<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>3-</sup>, ó P<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>4-</sup>, es biológicamente activo in vivo, y el cual se encuentra unido al fósforo, en la fórmula I; vía un átomo de carbono, oxígeno, ó nitrógeno; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

en donde,

a) MH se selecciona de entre el grupo consistente en araA, AZT, d4T, ddl, ddA, ddC, L-ddC, L-FddC, L-d4C, L-Fd4C, 3TC, ribavarina, penciclovir, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, FIAU, FIAC, BHCG, 2'R,5'S(-)-1-[2-(hidroximetil)oxatiolan-5-il]citosina, (-)-b-L-2',3'-didesoxicitidina, (-)-b-L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina, FMAU, BvaraU, E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina, Cobucavir, TFT, 5-propinil-1-arabinosiluracilo, CDG, DAPD, FDOC, d4C, DXG, FEAU, FLG, FLT, FTC, 5-il-carbocíclico 2'- desoxiguanosina, Citaleno, Oxetanocina A, Oxetanocina G, Ciclobut A, Ciclobut G, fluorodesoxiuridina, dFdC, araC, bromodesoxiuridina, IDU, CdA, F-araA, 5-FdUMP, Cofornicina, y 2'-desoxicoformicina, PMEa, PMEDAP, HPMPC, HPMPA, FPMPA, PMPA, ácido fosfonofórmico, ACV, GCV, 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina y (R)-9-(3,4-dihidroxi-butil)guanina, ácido (S)-3-[N-[2-[(fosfonometil)amino]-3-(4-bifenilil)propionil]amino]propiónico, N,[N-((R)-1-fosfonopropil-(S)-leucil)-(S)-fenilalanina-N-metil amida, ácido (IR)-1-(N-(N-acetil-L-isoleucil)-L-tyrosil)amino-2-(4-hidroxifenil)etil-fosfónico, CGS 26303, ácido (S,S)-2-[[5-(2,4-difluorofenil)-2-[(fosfonometil)-amino]pent-4-ynoil]amino]propiónico, ácido (S,S)-2-[[5-(2-fluorofenil)-2-[(fosfonometil)-amino]pent-4-inoil]amino]-4-metilpentanóico, N-fosfonoalquil-5-aminometilquinoxalina-2,3-dionas, ácido 3-(2-carboxipiperazin-4-il)-1-propenil-1-ácido fosfónico, ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5,2,0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico, ácido D,L-(E)-2-amino-4-[3H]-propil-5-fosfono-3-pentanóico, ácido 6,7-dicloro-2(1H)-oxoquinolin-3-fosfónico, ácido cis-4-(fosfonometil)piperidin-2-carboxílico, ácido [7-(2-amino-1,6-dihidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-1,1-difluoroheptil]fosfónico, ácido [4-(5-amino-6,7-dihidro-7-oxo-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il)butil]-fosfónico, ácido [[[5-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)pentil]fosfinico]metil]fosfónico, ácido (2-[2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]-fenil]etenil)-fosfónico, 9-(3,3-Dimetil-5-fosfonopentil)guanina, ácido DL-(1-Amino-2-propenil)-fosfónico, ácido 1-Hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-1,1-bisfosfónico,ó

b) M, se encuentra unida al fósforo, en la fórmula I ,vía un átomo de carbono y, MPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en ácido fosfonofórmico, y ácido fosfonoacético,ó

c) M se selecciona de entre el grupo consistente en:



II

en donde,

E, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, amino ó halógeno;

L y J, se seleccionan, independientemente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, alcóxicarboniloxi, o cuando, tomadas conjuntamente, forman un anillo cíclico inferior, que contiene por lo menos un oxígeno; y

5 A, se selecciona de entre el grupo consistente en amino y alquilamino inferior; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables,

en donde, el término inferior, a la cual se le hace referencia en c), significa un número de hasta 10 átomos de carbono, incluyendo a éste. .

10 2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, M, se encuentra unida al fósforo, en la fórmula I vía un átomo de oxígeno.

15 3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, M, se encuentra unida al fósforo, en la fórmula I, vía un átomo de carbono.

4.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, el citado oxígeno se encuentra en un grupo hidroxilo primario.

20 5.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, el citado oxígeno, se encuentra en un grupo hidroxilo, o un grupo de azúcar acíclico.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde, el citado oxígeno., se encuentra en un grupo hidroxilo primario, o en un grupo ribofuranosilo ó arabinofuranosilo

25 7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, W y W' son ambas H, y Z, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, OR<sup>2</sup>, y -NHCOR<sup>2</sup>.

8.- El compuesto de la reivindicación 7, en donde, Z es H.

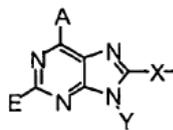
30 9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, V, se selecciona de entre el grupo consistente en heteroarilo y heteroarilo sustituido.

10.- El compuesto de la reivindicación 1 u 8, en donde, V se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo y fenilo sustituido.

35 11.- El compuesto de la reivindicación 8 en donde, V, es piridilo.

12.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, ó el compuesto de la fórmula I, de la forma que se define en la reivindicación 1, en donde,

40 d) M, se selecciona de entre el grupo consistente en:



III

50 en donde,

A, se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, halógeno, alquilo inferior, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, guanidina, amidina, -H, y perhaloalquilo;

55 E, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, halógeno, alquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxil inferior, -CN, y -NR<sup>7</sup><sub>2</sub>;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alqueno, alquino, alquil(carboxilo), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcóxicarbonilalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a alquilo cíclico, heterocíclico, y arilo;

60 Y se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, -C(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, y -OR<sup>3</sup>, encontrándose, todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

65 R<sup>4</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior,

aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

$R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

$R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior,

5 aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior,

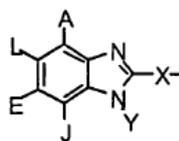
arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , ó tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

$R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

$R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo,  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-OR^3$ ; y

10 profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; ó

e) M, es un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde:

25 A, E, y L, se seleccionan de entre el grupo consistente en  $-NR^8$ ,  $-NO^2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4$ , halo,  $-COR^{11}$ ,  $-SO_2R^3$ , guanidina, amidina,  $-NHSO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^4$ ,  $-CN$ , sulfóxido, perhaloacilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , y alicíclico inferior, o tomados conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

30 J, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8$ ,  $-NO_2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4$ , halo,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-CN$ , sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;

35 X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxilo), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, aminocarbonilamino, alquil-aminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituido; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

40 Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos; o tomado conjuntamente, con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

$R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

$R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

45  $R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

$R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior,

aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;

$R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior,

arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , o tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

50  $R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

$R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo,  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-OR^3$ ;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; con la condición de que:

55 a) cuando X es alquiló ó alqueno, entonces, A es  $-NR^8$ ;

b) X, no sea alquilamina y alquilaminoalquilo, cuando, una porción alquilo, se encuentra sustituida con ésteres y ácidos fosfónicos; y

c) A, L, E, J, Y, y X, conjuntamente, pueden solamente formar 0-2 grupos cíclicos.

60 en donde, el término alquilo, en d) y e), anterior, de arriba, significa un número de hasta 10 átomos de carbono, incluyendo 10.

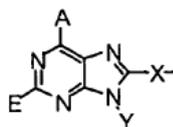
o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables,

para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones, seleccionadas de entre grupo consistente en infecciones víricas, cáncer, hiperlipidemia, fibrosis del hígado, e infecciones parasíticas.

65

- 13.- El compuesto de la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.
- 14.- El compuesto de la reivindicación 13 en donde, el fármaco activo, es el trifosfato de M-H.
- 5 15.- El compuesto de la reivindicación 13 en donde, el fármaco activo es el monofosfato de M-H.
- 16.- El compuesto de la reivindicación 13 en donde, el citado compuesto, se administra a pacientes resistentes al fármaco original.
- 10 17.- El compuesto de la reivindicación 13 en donde, MH, se selecciona de entre el grupo consistente en dFdC, araC, F-araA, y CdA.
- 18.- El compuesto de la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas.
- 15 19.- El compuesto de la reivindicación 18, en donde, la citada infección vírica, es la hepatitis..
- 20.- El compuesto de la reivindicación 19, en donde, MH, se selecciona de entre el grupo consistente en AZT, d4T, y ACV.
- 20 21.- El compuesto de la reivindicación 19, en donde, el citado compuesto, se administra a pacientes resistentes al fármaco original.
- 22.- El compuesto de la reivindicación 19, en donde, la citada hepatitis, es la hepatitis B.
- 25 23.- El compuesto de la reivindicación 18 en donde, el fármaco activo, es el trifosfato de M-H.
- 24.- El compuesto de la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperlipidemia.
- 25.- El compuesto de la reivindicación 24, en donde, M, es el ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-1,1-bisfosfónico.
- 30 26.- El compuesto de la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de la fibrosis del hígado.
- 27.- El compuesto de la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de infecciones parasíticas.
- 35 28.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, ó el compuesto de la fórmula I, según se define en la reivindicación 1, en donde,

d) M, se selecciona de entre el grupo consistente en:



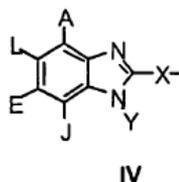
III

en donde,

- 50 A, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $NHSO_2R^3$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ , halógeno, alquilo inferior,  $-CON(R^4)_2$ , guanidina, amidina, -H, y perhaloalquilo;
- E, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, halógeno, alquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, -CN, y  $-NR^7_2$ ;
- 55 X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(carboxilo), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a alquilo cíclico, heterocíclico, y arilo;
- 60 Y se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;
- R<sup>4</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;
- 65 R<sup>5</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

R<sup>6</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;  
 R<sup>7</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y -C(O)R<sup>10</sup>;  
 R<sup>8</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior, -C(O)R<sup>10</sup>, ó tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;  
 R<sup>10</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, -NH<sub>2</sub>, arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;  
 R<sup>11</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH, -NH<sub>2</sub> y -OR<sup>3</sup>; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; ó

10 e) M, es un compuesto de la fórmula IV:



20 en donde:

A, E, y L, se seleccionan de entre el grupo consistente en -NR<sup>8</sup>, -NO<sup>2</sup>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>, halo, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, guanidina, amidina, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -CN, sulfóxido, perhaloacilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, y alicíclico inferior, o tomados conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

J, se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>, halo, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;

X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxilo), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, aminocarbonilamino, alquil-aminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituido; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, -C(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)-OR<sup>3</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>, y -OR<sup>3</sup>, encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos; o tomado conjuntamente, con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;

R<sup>4</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;

R<sup>5</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

R<sup>6</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

R<sup>7</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y -C(O)R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior, -C(O)R<sup>10</sup>, o tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

R<sup>10</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, -NH<sub>2</sub>, arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

R<sup>11</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH, -NH<sub>2</sub> y -OR<sup>3</sup>;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; con la condición de que:

a) cuando X es alquiló ó alqueno, entonces, A es -NR<sup>8</sup>;

b) X, no sea alquilamina y alquilaminoalquilo, cuando, una porción alquilo, se encuentra sustituida con ésteres y ácidos fosfónicos; y

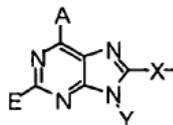
c) A, L, E, J, Y, y X, conjuntamente, pueden solamente formar 0-2 grupos cíclicos.

en donde, el término alquilo, en d) y e), anterior, de arriba, significa un número de hasta 10 átomos de carbono, incluyendo 10.

o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, para su uso en diagnósticos in vivo, mediante imágenes,

29.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, ó el compuesto de la fórmula I, según se define en la reivindicación 1, en donde,

d) M, se selecciona de entre el grupo consistente en:

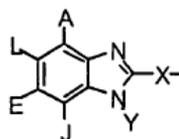


III

en donde,

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- A, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $NHSO_2R^3$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ , halógeno, alquilo inferior,  $-CON(R^4)_2$ , guanidina, amidina, -H, y perhaloalquilo;  
E, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, halógeno, alquiltio inferior, perhaloalquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, -CN, y  $-NR^7_2$ ;  
X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(carboxilo), alquil(hidroxi), alquil(fosfonato), alquil(sulfonato), arilo, alquilaminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alicíclico, 1,1-dihaloalquilo, carbonilalquilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a alquilo cíclico, heterocíclico, y arilo;  
Y se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el H, opcionalmente sustituidos; o conjuntamente con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;  
 $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, y arilo inferior;  
 $R^5$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;  
 $R^6$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;  
 $R^7$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y  $-C(O)R^{10}$ ;  
 $R^8$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior,  $-C(O)R^{10}$ , ó tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;  
 $R^{10}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior,  $-NH_2$ , arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;  
 $R^{11}$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH,  $-NH_2$  y  $-OR^3$ ; y profármacos y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; ó

e) M, es un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde:

- 40  
45  
50  
55  
60  
65
- A, E, y L, se seleccionan de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO^2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-COR^{11}$ ,  $-SO_2R^3$ , guanidina, amidina,  $-NHSO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^4_2$ , -CN, sulfóxido, perhaloacilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , y alicíclico inferior, o tomados conjuntamente, A y L, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, L y E, forman un grupo cíclico, o tomados conjuntamente, E y J, forman un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;  
J, se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^8_2$ ,  $-NO_2$ , -H,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , halo,  $-C(O)R^{11}$ , -CN, sulfonilo, sulfóxido, perhaloalquilo, hidroxialquilo, perhaloalcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclico, arilo, y aralquilo, o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico y alquilo heterocíclico;  
X, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilamino, alquil(hidroxi), alquil(carboxilo), alquil(fosfonato), alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil(sulfonato), arilo, carbonilalquilo, 1,1-dihaloalquilo, aminocarbonilamino, alquil-aminoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alicíclico, aralquilo, y alquilarilo, pudiéndose encontrar, todos ellos, opcionalmente sustituido; o conjuntamente con Y, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;  
Y, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alicíclico, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-OR^3$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$ , y  $-OR^3$ , encontrándose, todos ellos, excepto el -H, opcionalmente sustituidos; o tomado conjuntamente, con X, forma un grupo cíclico, incluyendo a arilo, alquilo cíclico, y heterocíclico;  
 $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior,

aralquilo inferior, y arilo inferior;

R<sup>5</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, y alicíclico inferior;

R<sup>6</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, y alquilo inferior;

5 R<sup>7</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, alicíclico inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, y -C(O)R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, aralquilo inferior, arilo inferior, alicíclico inferior, -C(O)R<sup>10</sup>, o tomados conjuntamente, éstos forman un alquilo bidentado;

R<sup>10</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en -H, alquilo inferior, -NH<sub>2</sub>, arilo inferior, y perhaloalquilo inferior;

R<sup>11</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, arilo, -OH, -NH<sub>2</sub> y -OR<sup>3</sup>;

10

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables; con la condición de que:

a) cuando X es alquiló ó alqueno, entonces, A es -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>;

15 b) X, no sea alquilamina y alquilaminoalquilo, cuando, una porción alquilo, se encuentra sustituida con ésteres y ácidos fosfónicos; y

c) A, L, E, J, Y, y X, conjuntamente, pueden solamente formar 0-2 grupos cíclicos.

en donde, el término alquilo, en d) y e), anterior, de arriba, significa un número de hasta 10 átomos de carbono, incluyendo 10.

20

o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables,

para su uso en el suministro de agentes promotores de imágenes, in vivo, al hígado

Figura 1

