

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 792**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 239/52 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2007 PCT/US2007/066822**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2007 WO07130783**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007 E 07760797 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2012799**

54 Título: **Alcoialquilésteres metabólicamente estables de fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos antivirales o antiproliferativos**

30 Prioridad:

03.05.2006 US 746318 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2017

73 Titular/es:

CHIMERIX, INC. (50.0%)
2505 Meridian Parkway, Suite 340
Durham, NC 27713, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (50.0%)

72 Inventor/es:

HOSTETLER, KARL Y.;
BEADLE, JAMES R.;
RUIZ, JACQUELINE;
ALMOND, MERRICK R.;
PAINTER, GEORGE R.;
RILEY, TIMOTHY, A. y
FRANCOM, PAULA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 600 792 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

Alcoxilquilésteres metabólicamente estables de fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos antivirales o antiproliferativos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a fármacos administrados por vía oral para el tratamiento de infecciones virales y ciertos tipos de cáncer. En particular, la presente invención se refiere a alcoxilquilésteres metabólicamente estables de fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos, a composiciones que los contienen y a procesos de obtención de los mismos, y desvela su uso en el tratamiento de varios trastornos médicos, en particular, de infecciones virales, cánceres y similares.

10

Antecedentes de la invención

15

Los fosfonatos nucleosídicos tienen beneficios antivirales, antiproliferativos y otros diversos beneficios terapéuticos. Entre ellos, se encuentran los fosfonatos nucleosídicos antivirales, tales como, por ejemplo, cidofovir, cidofovir cíclico, adefovir, tenofovir y similares, así como los 5'-fosfonatos y fosfonatos de metileno de la azidotimidina (AZT), ganciclovir, aciclovir y similares. En dichos compuestos, el 5'-hidroxilo de la fracción de azúcar, o sus nucleósidos acíclicos equivalentes (ganciclovir, penciclovir, aciclovir), que no contienen ninguna fracción de azúcar completa, está reemplazado por un enlace fósforo-carbono. En el caso de los fosfonatos de metileno, un grupo metileno reemplaza el 5'-hidroxilo o su equivalente, y su átomo de carbono está, a su vez, unido covalentemente al fosfonato.

20

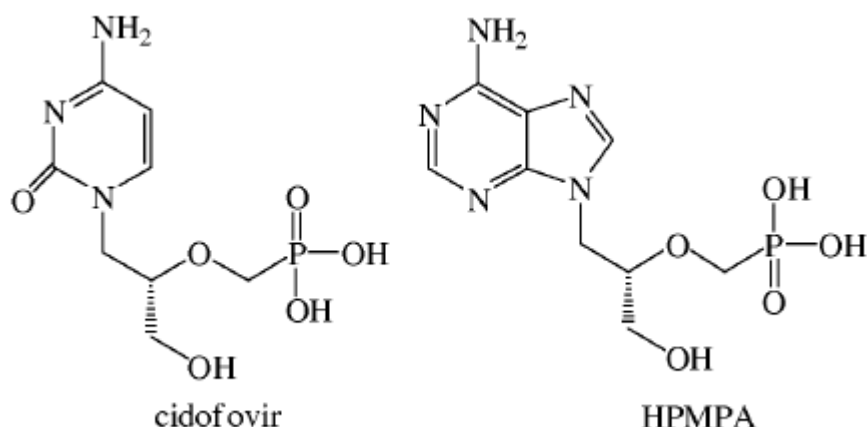
Tras el metabolismo celular de los fosfonatos nucleosídicos, se producen dos fosforilaciones adicionales para formar el difosfato del fosfonato nucleosídico que representa el equivalente de trifosfatos nucleosídicos. Los difosfatos de los fosfonatos nucleosídicos antivirales son inhibidores selectivos de las ARN o ADN polimerasas virales o transcriptasas inversas virales. Es decir, su acción inhibitoria sobre las polimerasas virales es mucho mayor que su grado de inhibición de las ADN polimerasas α , β y γ de células de mamífero, o las ARN polimerasas de mamífero. Por el contrario, los difosfatos de fosfonatos nucleosídicos antiproliferativos inhiben las ADN y ARN polimerasas de las células cancerosas, y pueden mostrar una selectividad mucho menor en comparación con las ADN y ARN polimerasas de células normales.

25

30

Como se ha indicado anteriormente, los fosfonatos nucleosídicos antivirales son una clase de compuestos antivirales y antiproliferativos. A continuación, se exponen dos estructuras representativas de esta clase de compuestos, en concreto, la de CDV y HPMPA:

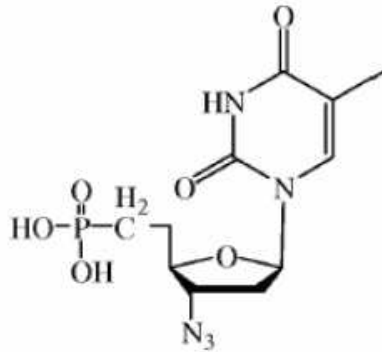
35



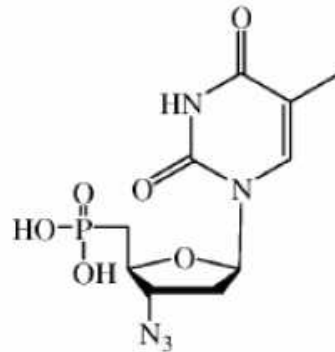
Otra clase de fosfonatos es la de los 5'-fosfonatos y fosfonatos de metileno de azidotimidina, ganciclovir, aciclovir y similares. En los compuestos de este tipo, el 5'-hidroxilo de la fracción de azúcar, o su equivalente en nucleósidos acíclicos (ganciclovir, penciclovir, aciclovir), que no contienen una fracción de azúcar completa, está reemplazado por un enlace fósforo-carbono. En el caso de los fosfonatos de metileno, un grupo metileno reemplaza el 5'-hidroxilo o su equivalente, y su átomo de carbono, a su vez, está unido covalentemente al fosfonato. A continuación, se exponen dos estructuras representativas de esta clase de compuestos, en concreto, AZT 5'-fosfato y AZT 5'-fosfonato.

40

45

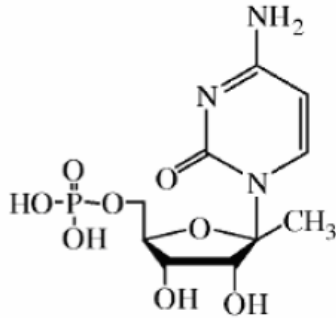


AZT 5'-metilen-fosfonato

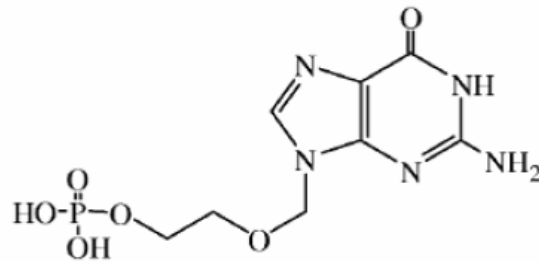


AZT 5'-fosfonato

5 Otra clase de compuestos terapéuticamente eficaces son los fosfatos nucleosídicos tales como monofosfato de aciclovir, 2'-O-metil-guanosina-5'-fosfato, 2'-O-metil-citidina-5'-fosfato y 2'-C-metil-citidina-5'-fosfato. A continuación, se exponen dos estructuras representativas de esta clase de compuestos:

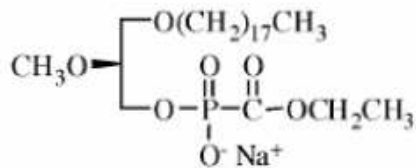


2'-C-metil-citidina-5'-fosfato

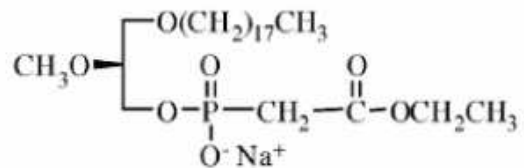


Monofosfato de aciclovir

10 Otra clase más es la de los fosfonatos antivirales, el fosfonoformiato y el fosfonoacetato ilustrados a continuación.

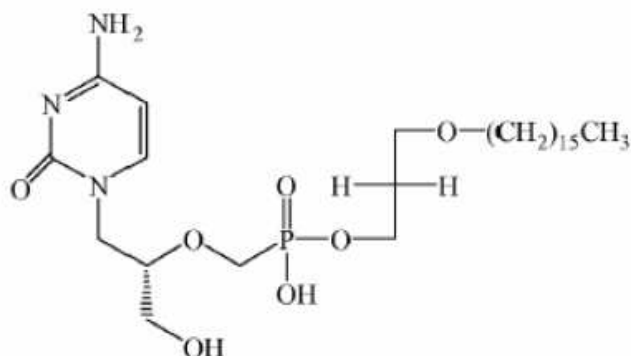


1-O-octadecil-2-O-metil-sn-glicero-3-fosfonoformiato, etiléster



1-O-octadecil-2-O-metil-sn-glicero-3-fosfonoacetato, etiléster

15 Se pueden unir diversos grupos sustituyentes a fosfonatos y fosfatos para producir derivados que tengan diversos grados de potencia farmacológica. Una clase de compuestos derivados son los alcoxilalquilésteres tales como hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV), que se ilustra mediante la siguiente estructura general:



Hexadecyloxypropil-cidofovir (HDP-CDV)

El CDV por sí solo no es activo por vía oral; sin embargo, la esterificación de CDV con ciertos alcoxicanolos tales como hexadecyloxypropanol aumenta drásticamente su actividad antiviral y la selectividad *in vitro*, y confiere un grado de biodisponibilidad oral. La longitud de la cadena de alquilo de estos análogos de CDV está relacionada con la solubilidad y la capacidad de los compuestos para asociarse con las biomembranas.

En el documento WO2005/087788, se describen procesos de preparación de compuestos tales como HPD-CDV. En el documento WO01/39724A, se proponen compuestos farmacéuticos a base de HDP-adefovir. En los documentos WO2006/076015A y WO2006/110656A, se proporcionan ejemplos adicionales de fosfonatos esterificados.

Aunque los alcoxicanolos de fosfatos y fosfonatos nucleosídicos, tales como hexadecyloxypropil-cidofovir (HDP-CDV), tienen propiedades terapéuticamente beneficiosas, tienen desventajas farmacológicas como agentes administrados por vía oral. Los fármacos administrados por vía oral, en general, son absorbidos del intestino delgado a la vena porta, que expone el fármaco al metabolismo de lípidos potencialmente rápido en los enterocitos del intestino delgado y en el hígado. Los alcoxicanolos de fosfatos y fosfonatos tales como HDP-CDV se pueden incorporar a las membranas celulares, en las que el fosfato o el fosfonato posteriormente se libera en el interior de la célula o puede ser metabolizado por oxidación por el citocromo P450, tal como CYP3A4, en el hígado o el intestino, conduciendo a la oxidación omega de la cadena de alquilo seguida de la oxidación beta. Recientemente, se ha determinado que los alcoxicanolos de fosfatos y fosfonatos se pueden oxidar en el extremo terminal de la cadena de alquilo por oxidación omega, y degradarse adicionalmente mediante la oxidación beta a metabolitos inactivos de cadena corta. Este proceso, que se ilustra en la Figura 1 para el monofosfonato nucleosídico HDP-CDV, puede ser muy rápido y es perjudicial para el efecto farmacológico deseado de los compuestos. En el caso del HDP-CDV, el metabolito inactivo es hidrosoluble, virológicamente inactivo y rápidamente excretado en la orina. El metabolismo rápido por esta vía puede reducir los niveles en plasma del profármaco, y reducir la eficacia antiviral del HDP-CDV y de los alcoxicanolos de fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de agentes farmacéuticos más estables para tratar varios trastornos, tales como los causados por la infección viral y la proliferación celular inapropiada, por ejemplo, el cáncer. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención desarrollar fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos modificados químicamente que puedan retardar el metabolismo de los compuestos antivirales y antineoplásicos orales.

Por consiguiente, la invención proporciona los fosfonatos nucleosídicos según lo definido en la reivindicación 1 anexa y los fosfatos nucleosídicos de la reivindicación 11 anexa.

Sumario de la invención

La presente invención incluye ésteres de fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos (denominados colectivamente, de aquí en adelante, ésteres) que son resistentes a la inactivación metabólica producida como consecuencia de la oxidación de estos compuestos en el hígado. Más concretamente, la presente invención incluye alcoxicanolos insaturados y sustituidos con halógeno, de cadena terminal o penúltima cadena ramificada, de compuestos de fosfonato, en los que dichos sustituyentes estabilizan estos compuestos, proporcionando estabilidad metabólica durante la absorción en el intestino delgado, metabolismo hepático de primer paso y la posterior distribución a los tejidos periféricos.

Los compuestos y los métodos de la presente invención se basan en la percepción única de que la ω -oxidación de ésteres lipídicos de fosfonatos y fosfatos se puede reducir mediante la colocación de un grupo o grupos de bloqueo en o cerca del penúltimo carbono de la cadena de alquilo. Los posibles grupos de bloqueo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, (metilo, etilo y propilo), ciclopropilo y halógenos. Los posibles grupos de bloqueo también

incluyen grupos alqueno que contienen uno o más dobles enlaces, incluyendo al menos un doble enlace terminal. Aunque los fosfatos de alcoxilquilo y fosfatos de alquilglicerol sustituidos son conocidos en la técnica, el uso de cadenas de alquilo sustituidas penúltima y terminalmente para estabilizar fármacos de ésteres de fosfato y fosfonato lipídicos frente a una rápida oxidación omega y beta no se ha publicado con anterioridad. Los compuestos de fosfonato contemplados para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos que tienen actividad antiviral y antiproliferativa.

Los ejemplos representativos de los compuestos de fosfonato y ésteres de los mismos contemplados para el uso de acuerdo con la presente invención se exponen en las referencias citadas en la Tabla 1. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención análogos nucleosídicos con actividad antiviral contra la hepatitis C, que se pueden convertir en sus 5'-fosfatos de alcoxilquilo o sus fosfatos de alquilglicerol. Los ejemplos de nucleósidos de esta clase de compuestos incluyen 2'-C-metil-adenosina, 2'-C-metil-guanosina, 7-desaza-2'-metil-adenosina, 2'-C-metil-citosina. Otros nucleósidos y análogos de los mismos contemplados para el uso de acuerdo con la presente invención tras la conversión a sus 5'-fosfatos de alcoxilquilo o sus fosfatos de alquilglicerol se exponen en las referencias citadas en la Tabla 2.

Se incluyen además análogos de nucleósidos con actividad antiviral contra la hepatitis B, que se pueden convertir en sus 5'-fosfatos, 5'-fosfonatos o 5'-metilen-fosfonatos. Los nucleósidos ilustrativos en esta clase de compuestos incluyen 3TC, FTC, DAPD, L-FMAU, entecavir, telbivudina y diversos análogos de β -L-2'-desoxicitidina, de β -L-2'-desoxiadenina y de β -L-2'-desoxitimidina descritos por Bryant *et al.* ((enero de 2001) *Antimicrob Agents Chemother* 45(1): 229-235).

Los agentes antineoplásicos también pueden derivatizarse de acuerdo con el método de la presente invención. Algunos compuestos en cuestión incluyen, por ejemplo, (E)-2'-desoxi-2'-fluorometilen-citidina (FMDC) y 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio- β -D-arabinosil)citosina (4'-tio-FAC). Otros nucleósidos antiproliferativos también pueden volverse activos cuando se derivatizan de acuerdo con la invención incluyendo, pero sin limitación, Ara-C, Ara-G, 5-fluorouridina, 5-fluoro-desoxiuridina, fludarabina, gemcitabina, decitabina o fosfato de alquilglicerol o alcoxilquilesteres de fosfato de taxol. Los agentes antineoplásicos no nucleosídicos pueden derivatizarse de manera similar con los grupos alcoxilquilo metabólicamente estables de la invención incluyendo, pero sin limitación, topotecán mediante la fosforilación y la esterificación de un grupo hidroxilo disponible. El etopósido se puede derivatizar mediante la unión de grupos metabólicamente estables de la invención con el resto fosfato del etopósido.

Los análogos de fosfonato y de fosfato contemplados para el uso de acuerdo con la presente invención se seleccionan para mejorar la bioactividad, la selectividad y/o la biodisponibilidad de los compuestos antivirales o antiproliferativos.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que contienen los análogos de los compuestos de fosfonato descritos en el presente documento.

Dichas formulaciones farmacéuticas se pueden emplear en varios métodos terapéuticos, por ejemplo, métodos de tratamiento de infecciones virales y métodos de tratamiento de trastornos causados por una proliferación celular inapropiada, por ejemplo, cáncer y similares.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra esquemáticamente las vías de activación antiviral e de inactivación metabólica para el hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV).

La Figura 2 representa las estructuras representativas de los ésteres de cidofovir lipófilos "resistentes al metabolismo".

La Figura 3 representa un gráfico del % de fármaco que queda frente al tiempo para HDP-CDV y 15-metil-HDP-CDV (15M-HDP-CDV). Dicha figura ilustra que la degradación del derivado de alcoxilquilester ramificado 15M-HDP-CDV por fracciones de hígado de mono es notablemente más lenta que la del derivado de alcoxilquilester de cadena lineal HDP-CDV. Los métodos se describen en el Ejemplo 13.

Descripción detallada de la realización preferida

La presente invención incluye métodos químicos de síntesis de alcoxilquilesteres que tienen ciertas fracciones en o cerca del extremo omega de la cadena de alquilo que bloquean o ralentizan la degradación y la inactivación metabólica. En concreto, la presente invención incluye compuestos de ésteres de fosfonato insaturados y sustituidos con halógeno, de cadena terminal o penúltima cadena ramificada, en los que dichos sustituyentes estabilizan estos compuestos, proporcionando resistencia a la oxidación. Los fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos que tienen actividad antiviral y antineoplásica son objeto de la invención.

En el presente documento, se usan diversos términos para referirse a los aspectos de la presente invención. Para ayudar a aclarar la descripción de los componentes de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones.

Se ha de señalar que el artículo "un" o "una" se refiere a una o más de entidades; por ejemplo, un fosfonato se refiere a uno o más fosfonatos. Como tales, los términos "un" o "una", y las expresiones "uno o más" y "al menos un/a" se usan indistintamente en el presente documento.

- 5 También se ha de señalar que, en algunos casos, con fines meramente ilustrativos, se representa un único estereoisómero para un determinado compuesto. Sin embargo, el método de la invención no se limita a ningún isómero en particular, y se puede ampliar al enantiómero *S*, al enantiómero *R* o a mezclas racémicas de los mismos.

10 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a derivados de compuestos farmacéuticamente activos que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y se convierten en el compuesto farmacéuticamente activo mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas *in vivo*.

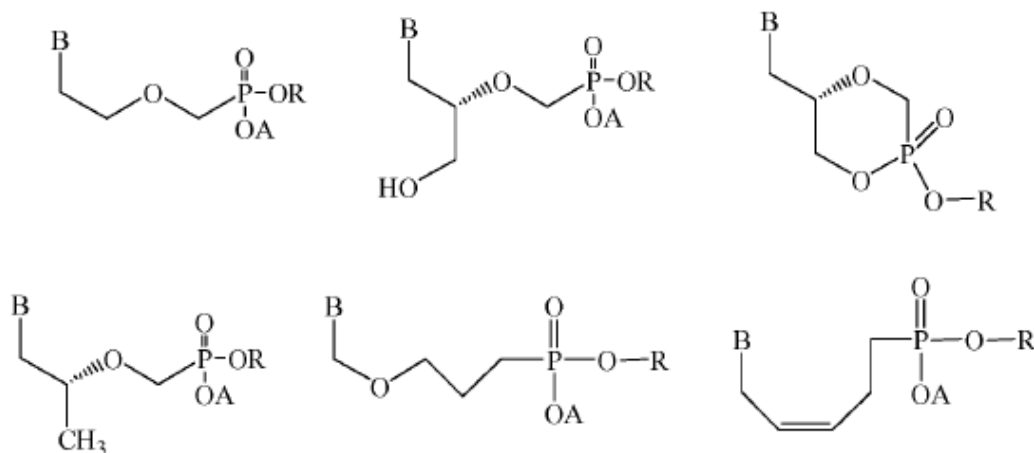
15 La expresión "base púrica o base pirimidínica" incluye, por ejemplo, 6 alquilpurina y N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas, N⁶-bencilpurina, 6-halopurina, N⁶-purina acetilénica, N⁶-acil-purina, N⁶-hidroxialquil-purina, 6-tioalquil-purina, N²-alquilpurinas, 7-desazapurinas, N⁴-alquilpirimidinas, N⁴-acilpirimidinas, 4-halopirimidinas, N⁴-pirimidinas acetilénicas, 4-amino y N⁴-acil-pirimidinas, 4-hidroxialquil-pirimidinas, 4-tioalquil-pirimidinas, timina, citosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2-y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-acil-pirimidina, C⁵-hidroxialquil-purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Se incluyen en la presente definición congéneres de anillo abierto y de anillo ampliado de cualquiera de las purinas anteriormente mencionadas. Los grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales de la base se pueden proteger como se requiera o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo. Las bases preferidas incluyen citosina, 5-fluorocitosina, uracilo, timina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina y 2,6-dicloropurina.

30 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br o I.

35 El término "alqueno" como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado parcialmente insaturado. El grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br o I.

40 El término "protegido", como se usa en el presente documento y a menos que se defina otra cosa, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de fósforo para evitar su reacción adicional o con otros fines. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Por ejemplo, en Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, segunda edición, 1991, se describen grupos protectores adecuados.

45 Los fosfonatos nucleosídicos de la presente invención se pueden representar, en general, por las siguientes estructuras.



en las que

R se selecciona del grupo que consiste en $-R_1-O-R_2$, en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1 a C_{11} opcionalmente sustituido, y R_2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_6 a C_{17} o un grupo alquenilo C_6 a C_{17} ;

5 en las que

dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más grupos alquilo, proporcionando un grupo alquilo de cadena ramificada, grupo alquilo que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, y/o dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; con la condición de que dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} incluya uno o más de dichos sustituyentes en la última o la penúltima posiciones del grupo alquilo, o esté ramificado en la última o la penúltima posiciones; y

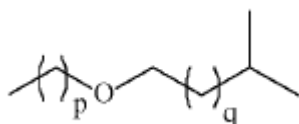
15 en las que

dicho grupo alquenilo C_6 a C_{17} está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo seleccionado del grupo que incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, un grupo cicloalquilo, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo y/o uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I; y además en las que dicho grupo alquenilo C_6 a C_{17} contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo al menos un doble enlace terminal;

20 B se selecciona entre un base de purina o pirimidina; y

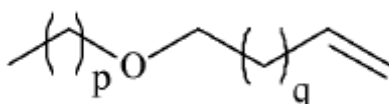
A es un contraión seleccionado del grupo que incluye, pero sin limitación, H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , tetraalquilamonio y otras sales de amina terciaria incluyendo, pero sin limitación, trietilamina.

25 En una realización, R se selecciona del grupo de compuestos que tienen la estructura general:



en la que p se selecciona de 1 a 11 y q se selecciona de 3 a 14.

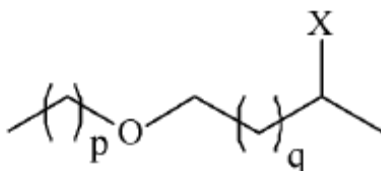
30 En otra realización, R se selecciona del grupo de compuestos que tienen la estructura general:



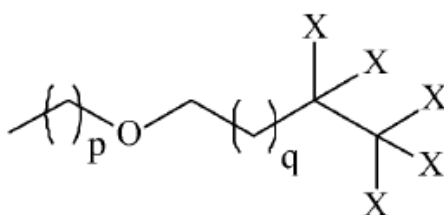
en la que p y q son como se han definido anteriormente.

35

En otra realización más, R se selecciona del grupo de compuestos que tienen la estructura general:



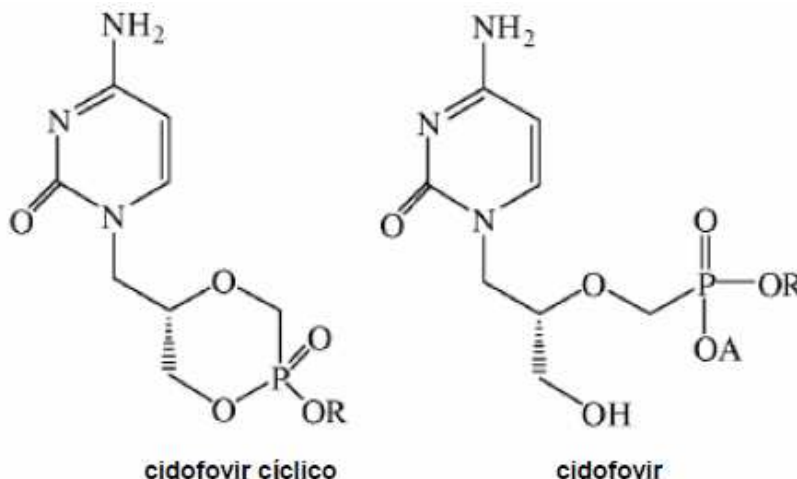
40 en la que p y q son como se han definido anteriormente y X es un halógeno. En realizaciones preferidas, X es F.



en la que p y q son como se han definido anteriormente y X se selecciona independientemente de un halógeno. En realizaciones preferidas X es F.

5 En realizaciones específicas, R se selecciona del grupo que consiste en una de las estructuras expuestas en la Figura 2.

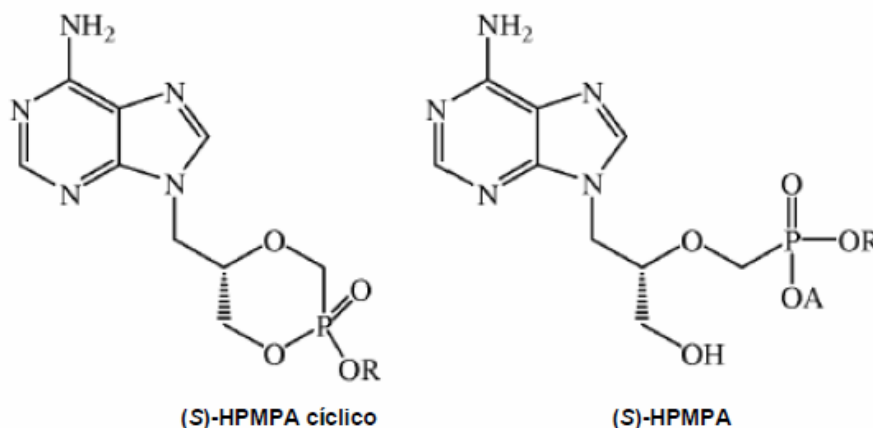
En una realización de la invención, los fosfonatos nucleosídicos derivatizados son análogos de cidofovir cíclico o cidofovir que se pueden representar, en general, por las siguientes estructuras:



10

en las que R y A son como se han definido anteriormente.

15 En otra realización de la invención, los fosfonatos nucleosídicos derivatizados son análogos de 9-(S)-(3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil)-adenina ((S)-HMPMA) que se puede representar, en general, mediante la siguiente estructura:



20

en las que R y A son como se han definido anteriormente.

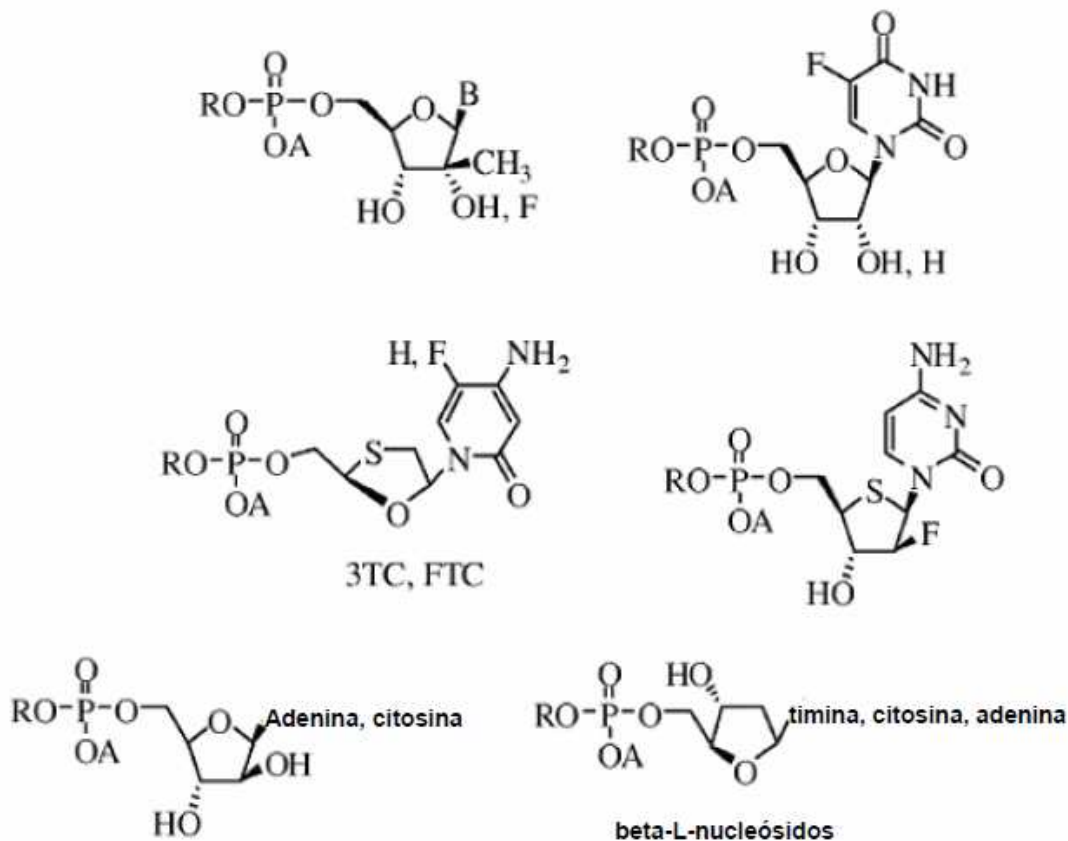
Los análogos específicos de cidofovir cíclico, cidofovir y HPMPA incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos: 3-(12-metiltridecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(13-metiltetradecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(14-metilpentadecilo)propil-cidofovir cíclico, 2-(17-metiloctadecilo)etil-cidofovir cíclico, 3-(15-metilhexadecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(15-metilhexadecilo)etil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(15-metilhexadecilo)propil-(S)-HPMPA cíclico, 2-(17-metiloctadecilo)etil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(12-metiltridecilo)propil-cidofovir, 3-(13-metil-tetradecilo)propil-cidofovir, 3-(14-metil-pentadecilo)propil-cidofovir, 3-(15-metil-hexadecilo)propil-cidofovir, de sodio, 3-(15-metil-hexadecilo)propil-cidofovir, de amonio, 2-(17-metil-octadecilo)etil-cidofovir, 2-(15-metil-hexadecilo)etil-cidofovir, 3-(fitanilo)propil-cidofovir, 3-(15-metilhexadecilo)etil-(S)-HPMPA y 2-(17-metiloctadecilo)etil-(S)-HPMPA, 3-(hex-dec-15-enilo)propil-cidofovir, de amonio, 3-(15-fluorohexadecilo)propil-cidofovir, 3-(15-fluorohexadecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(15-fluorohexadecilo)propil-(S)-HPMPA, 3-(15-fluorohexadecilo)propil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(16-fluorohexadecilo)propil-cidofovir, 3-(16-fluorohexadecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(16-fluorohexadecilo)propil-(S)-HPMPA, 3-(16-fluorohexadecilo)propil-(S)-HPMPA cíclico y 11-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octilo)undecil-cidofovir,

30

amonio.

Los fosfatos nucleosídicos y los análogos de los mismos de la presente invención se pueden representar, en general, mediante las siguientes estructuras.

5



en las que R es un grupo alcoxilquilo que tiene una estructura como se ha definido anteriormente y B es una base de pirimidina sustituida o no sustituida, o sus congéneres de anillo abierto.

10

Los ejemplos representativos nucleosídicos en este grupo de compuestos incluyen 2'-C-metil-adenosina, 2'-C-metil-guanosina, 7-desaza-2'-metil-adenosina, 2'-C-metil-citosina. Otros nucleósidos y análogos de los mismos contemplados para el uso de acuerdo con la presente invención tras la conversión en sus 5'-fosfatos de alcoxilquilo o sus fosfatos de alcoxilquiliglicerol se exponen en las referencias citadas en la Tabla 2.

15

Se incluyen además análogos nucleosídicos con actividad antiviral contra la hepatitis B, que se pueden convertir en sus 5'-fosfatos, 5'-fosfonatos o 5'-metilen-fosfonatos. Los nucleósidos ilustrativos de esta clase de compuestos incluyen 3TC, FTC, DAPD, L-FMAU, entecavir, telbivudina y diversos análogos de β -L-2'-desoxicitidina, de β -L-2'-desoxiadenina y β -L-2'-desoxitimidina descritos por Bryant *et al.* (enero de 2001) *Antimicrob Agents Chemother* 45(1):229-235). Los fosfatos de antivirales no nucleosídicos también son objeto de la invención incluyendo, pero sin limitación, zanamivir (Relenza®).

20

Los agentes antineoplásicos también pueden derivatizarse de acuerdo con el método de la presente invención. Algunos compuestos representativos incluyen 2'-desoxi-2'-fluorometilen-citidina (FMdC) y 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio- β -D-arabinosil)citosina (4'-tio-FAC). Otros nucleósidos antiproliferativos también pueden volverse metabólicamente más estables cuando se derivatizan de acuerdo con la invención incluyendo, pero sin limitación, Ara-C, Ara-G, 5-fluorouridina, 5-fluoro-desoxiuridina, fludarabina, gemcitabina, decitabina o fosfato de alquilglicerol o alcoxilquilésteres de fosfato de taxol. Los agentes antineoplásicos no nucleosídicos pueden derivatizarse de manera similar con los alcoxilquilésteres metabólicamente estables de la invención incluyendo el topotecán mediante el acoplamiento a un grupo hidroxilo disponible. El etopósido se puede acoplar a los alcoxilquilésteres metabólicamente estables de la invención mediante la unión al resto de fosfato del etopósido.

25

30

Las Tablas 1 y 2 proporcionan ejemplos de compuestos que pueden ser objeto de las etapas químicas de la invención.

35

Tabla 1. Referencias que citan fosfonatos, fosfonatos nucleosídicos y fosfatos nucleosídicos ilustrativos para el uso de acuerdo con el método de la invención

ID DEL DOCUMENTO	TÍTULO	AUTOR (primer apellido)
US 5.194.654	Lipid derivatives of phosphonoacids for liposomal incorporation and method of use	Hostetler, K. Y.
US 5.223.263	Liponucleotide containing liposomes	Hostetler, K. Y.
US 5.411.947	Method of converting a drug to an orally available form by covalently bonding a lipid to the drug	Hostetler, K. Y.
US 5.463.092	Lipid derivatives of phosphonoacids for liposomal incorporation and method of use	Hostetler, K. Y.
US 5.484.809	Prodrugs for oral administration containing taxol or substituted taxol covalently bound to a phospholipid	Hostetler, K. Y.
US 5.696.277	Antiviral prodrugs	Hostetler, K. Y.
US 5.744.461	Lipid derivatives of phosphonoacids for liposomal incorporation and methods of use	Hostetler, K. Y.
US 5.744.592	Lipid prodrugs for oral administration	Hostetler, K. Y.
US 5.817.638	Antiviral liponucleosides: treatment of hepatitis B	Hostetler, K. Y.
US 5.827.831	Lipid nucleoside analog prodrugs for oral administration	Hostetler, K. Y.
US 6.002.029	Antiviral prodrugs	Hostetler, K. Y.
US 6.252.060	Antiviral liponucleosides: treatment of hepatitis B	Hostetler, K. Y.
US 6.448.392B	Lipid derivatives of antiviral nucleosides: liposomal incorporation and method of use	Hostetler, K. Y.
US 6.599.887B	Methods of treating viral infections using antiviral liponucleotides	Hostetler, K. Y.
US 6.716.825	Phosphonate compounds	Hostetler, K. Y.
CZ 292199	O-Phosphonomethyl Choline and Alkyl Esters thereof, process of their preparation and use	Holy, A. (agentes antineoplásicos)
US 6653296 US 6057305	Preparation of Anti-retroviral Enantiomeric nucleotide Analogs	Holy, A. (tenofovir, PMPA)
US 5977061	Acyclic Nucleosides as Virucides and Immunostimulation Suppressants	Holy, A. (HPMPDAP)
US 5733896	Preparation of N-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxy-propyl)purines and - pyrimidines as antiviral agents	Holy, A.
CS 263953	Method for the Preparation of 9-(S)- and 9-(R,S)-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) adenine as virucides	Holy, A.
CS 263955	Method for the preparation of N-[3-hydroxy- 2-(phosphonylmethoxy)propyl]purines and - pyrimidines	Holy, A.
CS 263956	Method for the preparation of virucidal 9-(S)-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine	Holy, A.
US 5641763 US 5869467	Preparation and testing of N-phosphonylmethoxyalkyl derivatives of pyrimidine and purine bases with antiviral activity	Holy, A. (excluye HPMPA, incluye PMEG)
US 4808716	Preparation of 9-[phosphonomethoxy]alkyl]adenines and their use as virucides	Holy, A. (HPMPA)

ES 2 600 792 T3

US 4724233	Use of phosphonylmethoxyalkyladenines in the treatment of virus diseases	De Clerq, E.
FR 2539132	Isomeric O-phosphonylmethyl derivatives of enantiomeric and racemic vicinal diols	Holy, A.
WO 2004096286	Preparation of phosphonate prodrugs of antiviral compounds	Boojamara, C. G.
US 2004023928	Phosphonate nucleotide and thiadiazole compounds for the treatment of smallpox	Colacino, J. M.
US 2004023921	Antiviral Phosphonate Nucleotide Analogs	Hong, Z.
WO 2003099294	Improvement in drug selectivity of targeting tissues for therapeutic efficiency	Ubasawa, K.
WO 2003090691	Preparation of phosphonate analogs of HIV protease inhibitors and methods for identifying anti-HIV therapeutic compounds	Birkus, G.
WO 2003090690	Preparation of phosphonate analogs of HIV protease inhibitors with improved cellular accumulation properties	Arimilli, M. N.
WO 2003050129	Use of phosphonate nucleotide analog LY582563 for treating hepatitis B virus infections	Wise, S. D.
US 2003109498	2-Amino-6-arylthiopurine phosphonate antiviral agents for treatment of drug-resistant virus infections	Yuasa, S.
RU 2187509	Preparation of derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine 5'-H-phosphonates as antiviral agents	Shirokova, E. A.
WO 2003002580	Preparation of phosphonate-substituted pyrimidine analogs as antiviral agents	Balzarini, J. M. (DAPy)
US 644656 US 5955610 US 6005107 US 6127540	Preparation of antiviral phosphonate nucleotides	Nguyen-Ba, Nghe
WO 2002057288	Preparation of acyclic nucleoside phosphonates as antiviral agents against hepatitis B virus	Choi, J-R.
WO 2001064693	Preparation of phosphonate nucleotide compounds as antiviral agents	Ubasawa, M.
WO 2000029414	Preparation of dialkyl 1-aryl-1-[(2,4-dioxo-1,3-pyrimidin-5-yl)amino] methylphosphonates as antiviral and antimicrobial agents	Tets, v.
WO 9962921	Preparation of antiviral phosphorous derivatives of 4'-thio-5-ethyl-2'- deoxyuridine	Alexandrovna, A.
US 5886179 US 5656745	Preparation of nucleotide phosphonate ester analogs as antiviral agents	Arimilli, M. N.
WO 9319075	Preparation of purine-substituted phosphonates as antiviral agents	Harnden, M. R.
US 5817647 US 5922696	Unsaturated phosphonate derivatives of purines and pyrimidines	Casara, P.
US 5532225	Preparation of acyclic purine phosphonate nucleotide analogs as antiviral agents	Reist, E. J.
US 5877166	Preparation of enantiomerically pure 2-aminopurine phosphonate nucleotide analogs as antiviral agents	Reist, E. J.
WO 9842351	Preparation of difluoronucleoside phosphonic acids as antiviral and antineoplastic agents	Hertel, L. W.
WO 9838202	Preparation of nucleoside phosphonates as antivirals	Rosowsky, A.

US 5717095	Preparation of cyclic nucleotide phosphonate esters as virucides	Arimilli, M. N.
US 5650510 US5854228	Antiviral phosphonomethoxyalkylpurines and - pyrimidines and their preparation	Webb, R. R. (PMEG)
US 5840716	Preparation of acyclic nucleotide phosphonates as virucides	Ubasawa, M.
US 5798340 US 6225460	Preparation of virucidal nucleotide analogs	Bischofberger, N. W.
US 6197775	Preparation of phosphonate acyclic nucleotide derivatives as antiviral agents	Ubasawa, M.
Presentada para publicación, 2006	Synthesis and antiviral evaluation of novel 5-phosphono-pent-2-en-1-yl nucleosides and their alkoxyalkyl phosphonoesters	Choo, H. <i>et al</i>
<i>Antiviral Chemistry and Chemotherapy</i> , 2006, en prensa	Synthesis and antiviral evaluation of alkoxyalkyl esters of phosphonopropoxymethyl-guanine and phosphonopropoxymethyl-diaminopurine	Ruiz, J <i>et al</i>

Tabla 2. Referencias que citan análogos de nucleósidos ilustrativos que se pueden convertir en fosfatos nucleosídicos para el uso de acuerdo con el método de la presente invención

ID DEL DOCUMENTO	TÍTULO	AUTOR (primer apellido)
US 2003/0050229 A1	Methods and compositions for treating hepatitis C virus	Sommadossi, J-P
US 2003/0060400 A1	Methods and compositions for treating flaviviruses and pestiviruses	LaColla, P.
US 2003/0087873 A1	Modified nucleosides for treatment of viral infections and abnormal cell proliferation	Stuyver, L.
US 2004/0063622 A1	Methods and compositions for treating flaviviruses and pestiviruses	Sommadossi, J-P
US 2004/0067877 A1	2',3'-dideoxynucleosides for prevention or treatment of flaviviridae infections	Schinazi, R. F.
US 2004/0097461 A1	Methods and compositions for treating hepatitis C virus	Sommadossi, J-P.
US 2004/0097462 A1	Methods and compositions for treating flaviviruses and pestiviruses	Sommadossi, J-P.
US 2004/0101535 A1	Methods and compositions for treating hepatitis C virus	Sommadossi, J-P.
US 2004/0254141 A1	2'-fluoronucleosides	Schinazi, R. F.
US 2003/0008841 A1	Anti-HCV Nucleoside Derivatives	Devos, R.
US 2002/0055483 A1	3'- or 2'-hydroxymethyl substituted nucleoside derivatives for treatment of hepatitis virus infections	Watanabe, K. A.
US 2002/0147160 A1	Nucleoside derivatives as inhibitors of RNA-dependent RNA viral polymerase	Bhat, B.
US 6.846.810 B2	Antiviral Nucleoside Derivatives	Martin, J.
US 2005/0009775 A1	Nucleoside compounds in HCV	Howes, P. D.
US 2005/0009737 A1	Modified fluorinated nucleosides	Clark, J.
US 20040266722 A1	4'-substituted nucleosides as inhibitors of HCV RNA replication	Devos, R.

US 2004006358 A1	Nucleoside Derivatives for Treating Hepatitis C Virus Infection	Roberts, C.
US 20040110717A1	Nucleoside Derivatives as Inhibitors of RNA-Dependent RNA viral Polymerase	Carroll, S.
US 20040121980A1	Antiviral Nucleoside Derivatives	Martin, J.
US 20040147464A1	Nucleoside Derivatives for Treating Hepatitis C Virus Infection	Roberts, C.
US 6,784,161 B2	Method for the Treatment or Prevention of Flavivirus Infections Using Nucleoside Analogues	Ismaili, H.
US 20040229840 A1	Nucleoside Derivatives as Inhibitors of RNA-Dependent RNA Viral Polymerase	Bhat, B.
US 6,846,810 B2	Antiviral Nucleoside Derivatives	Martin, J.
US 20050049204 A1	Compounds for the Treatment of Flaviviridae Infections	Otto, M.
US 20050075309 A1	Purine Nucleoside Analogues for Treating Flaviviridae Including Hepatitis C	Storer, R.
US 20050090463 A1	Nucleoside Compounds for Treating Viral Infections	Roberts, C.
US 20050101550A1	Nucleoside Compounds for Treating Viral Infections	Roberts, C.
US 20050119200A1	Nucleoside Derivatives for Treating Hepatitis C Virus Infection	Roberts, C.
US 20050124532A1	Methods and Compositions for Treating Hepatitis C Virus	Sommadosi, J.
US 6,911,424 B2	2'-Fluoronucleosides	Schinazi, R.
US 20050215511 A1	Nucleoside Compounds for Treating Viral Infections	Roberts, C.
US 20050272676 A1	Nucleoside Derivatives as Inhibitors of RNA-Dependent RNA viral Polymerase	Bhat, B.
US 20060040890 A1	Anti-Viral Nucleosides	Martin, J.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, emulsiones o suspensiones, partículas líquidas o sólidas inhaladas, partículas microencapsuladas, como un pulverizado, a través de la piel mediante un dispositivo tal como un parche transdérmico, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. Los derivados de profármacos lipófilos de la invención son particularmente adecuados para sistemas de administración y de liberación por absorción transdérmica, y también se pueden usar en pastas de dientes. La administración también puede tener lugar por vía parenteral en forma de soluciones inyectables.

5 Las composiciones se pueden preparar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones, o junto con vehículos para aplicaciones tópicas. Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985.

15 El vehículo o diluyente farmacéutico empleado puede ser un vehículo sólido o líquido convencional. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua. El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

25 Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, el preparado puede estar en comprimidos o colocarse en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de microgránulos. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, el preparado puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o una solución líquida acuosa o no acuosa.

5 Los comprimidos se preparan mezclando el principio activo (es decir, uno o más compuestos de la invención), con vehículos, diluyentes y/o excipientes, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes. Los ejemplos de dichos excipientes que pueden usarse para los comprimidos son lactosa, maíz, almidón o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina son aceites vegetales, ceras, grasas, y polioles semisólidos y líquidos.

10 Para la administración nasal, el preparado puede contener un compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular, un vehículo acuoso, para la aplicación en aerosol. El vehículo puede contener agentes solubilizantes tales como propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina o ciclodextrina, o conservantes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden líquidos, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosos o no acuosos, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso.

Los excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los excipientes adecuados para la preparación de soluciones inyectables son agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares.

20 Los productos farmacéuticos pueden contener además cualquiera de varios componentes añadidos tales como, por ejemplo, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, tampones, agentes de recubrimiento, antioxidantes, diluyentes y similares.

25 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender un compuesto de acuerdo con la fórmula general en combinación con uno o más compuestos que presenten una actividad diferente, por ejemplo, un antibiótico u otro material farmacológicamente activo. Dichas combinaciones están dentro del alcance de la invención.

30 La presente invención proporciona compuestos adecuados para su uso en métodos de tratamiento de trastornos relacionados con las infecciones virales, la proliferación celular inadecuada, y similares. Los métodos comprenden particularmente administrar a un hospedador que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de los profármacos de la presente invención. Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos para el tratamiento de trastornos causados por infecciones virales. Las indicaciones apropiadas para dicho tratamiento incluyen virus susceptibles que incluyen, pero sin limitación, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la gripe, virus del herpes simple (HSV), virus del herpes humano 6 y 8, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein Barr (EBV), virus de la varicela zoster, y enfermedades causadas por ortopoxvirus (por ejemplo, de la viruela mayor y menor, virus vacuna, viruela, viruela, viruela del camello, viruela del mono, y similares), virus Ébola, virus del papiloma, y similares, linfomas, trastornos hematológicos tales como leucemia, y similares, y los cánceres causados por virus tales como el cáncer cervical que está causado, en la mayoría de los casos, por subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano.

45 En otro aspecto más de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de trastornos causados por una proliferación celular inapropiada, por ejemplo, cánceres, tales como melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, colon y de recto, cáncer de próstata y de mama, leucemias y linfomas, y similares. Los compuestos antineoplásicos que se pueden convertir en sus fosfonatos nucleotídicos o 5'-fosfatos nucleosídicos para su uso como compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, citarabina (ara-C), fluorouridina, fluorodesoxiuridina (floxuridina), gemcitabina, decitabina, cladribina, fludarabina, pentostatina (2'-desoxicofurformicina), 6-mercaptopurina y 6-tioguanina, y ara-adenosina sustituida o no sustituida (ara-A), ara-guanosina (ara-G) y ara-uridina (ara-U). Los compuestos antineoplásicos de la invención se pueden usar solos o en combinación con otros antimetabolitos, o con otras clases de fármacos antineoplásicos tales como alcaloides, inhibidores de la topoisomerasa, agentes de alquilación, antibióticos antitumorales, y similares.

50 Los profármacos de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica, rectal, y por otras vías, con unidades de dosificación apropiadas, según se desee.

55 Como se usa en el presente documento, el término "parenteral" se refiere a técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular o intravítrea.

60 El término "tópicamente" abarca la administración por vía rectal y por pulverizado de inhalación, así como las vías más comunes de la piel y las membranas mucosas de la boca y la nariz, y en pasta de dientes.

"Terapéutico", como se usa en el presente documento, incluye el tratamiento y/o la profilaxis. Cuando se usa, "terapéutico" se refiere a seres humanos así como a otros animales.

65 "Dosis o cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz" se refiere a un nivel de dosificación suficiente para inducir un resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser el alivio de los signos, de los síntomas o de las causas de

una enfermedad, o cualquier otra alteración de un sistema biológico que se desee.

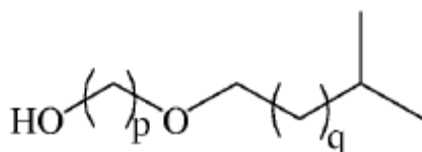
Un "hospedador" o un "paciente" es un sujeto vivo, humano o animal, en el que se administran las composiciones descritas en el presente documento.

Con respecto a los trastornos asociados con las infecciones virales o la proliferación celular inapropiada, por ejemplo, con el cáncer, la "cantidad eficaz" se determina con referencia a las dosis recomendadas del compuesto precursor antiviral o antineoplásico. La dosis seleccionada variará dependiendo de la actividad del compuesto seleccionado, la vía de administración, la gravedad de la afección que se vaya a tratar, y del estado e historial médico previo del paciente que se esté tratando. Sin embargo, es competencia de la técnica comenzar con dosis del/de los compuesto/s a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consiga el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con fines de administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de varios factores, incluyendo el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, el momento y la vía de administración, y la combinación con otros fármacos, y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando.

En general, los compuestos de la presente invención se dispensan en forma de dosificación unitaria que comprende del 1 % al 100 % de principio activo. El intervalo de dosis terapéutica es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, prefiriéndose de aproximadamente 0,10 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, cuando se administra a pacientes, por ejemplo, seres humanos, como un fármaco. Los niveles de dosificación reales de los principios activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para administrar una cantidad del compuesto/s activo/s que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de varias maneras, como se representa en general en los Esquemas 3 a 7 de los Ejemplos 1-9. Los métodos generales de esterificación de fosfonatos descritos a continuación se proporcionan solo a efectos ilustrativos. De hecho, se han desarrollado varios métodos para la condensación directa de ácidos fosfónicos con alcoholes (véase, por ejemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, Nueva York, 1989, pág. 966 y las referencias citadas en el mismo). El aislamiento y la purificación de los compuestos y de los productos intermedios descritos en los ejemplos se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna ultrarrápida, cromatografía de capa fina, destilación o una combinación de estos procedimientos. En los ejemplos que figuran más adelante, se encuentran ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento adecuados. Como es evidente, también se pueden usar otros procedimientos de separación y aislamiento equivalentes.

El Ejemplo 1 (Esquema 1) describe un método general para la síntesis de alcoxilcanoles ramificados que tienen la fórmula general:



en la que p y q son como se han definido anteriormente.

El Ejemplo 2 (Esquema 2) describe un método general para la síntesis de metilalcoxilquilesteres ramificados a partir de fosfonatos cíclicos. El cidofovir cíclico se usa en dicho ejemplo con fines ilustrativos, sin embargo, este método se puede extender al uso de prácticamente cualquier fosfonato cíclico de interés. Los siguientes compuestos se prepararon usando los métodos generales expuestos en los Ejemplos 1 y 2: 3-(12-metil-trideciloxi)propil-cidofovir, 3-(13-metil-tetradeciloxi)propil-cidofovir, 3-(14-metil-pentadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(15-metil-hexadeciloxi)propil-cidofovir, sodio, 2-(17-metil-octadeciloxi)etil-cidofovir, 2-(15-metil-hexadeciloxi)etil-cidofovir, 3-(15-metilhexadeciloxi)etil-(S)-HPMPA y 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-(S)-HPMPA.

Los Ejemplos 3 y 4 describen la síntesis de dos alcoxilquilesteres ramificados específicos, en concreto, 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir y 15-metilhexadeciloxi)propil-cidofovir (15-Me-HDP-CDV), amonio, usando ligeras variaciones de los métodos descritos en los Ejemplos 1 y 2.

El Ejemplo 5 (Esquema 4) describe un método general para la síntesis de los metilalcoxilquilesteres ramificados de la presente invención a partir de fosfonatos de p-toluenosulfoniloximetilo. Se describe, a efectos ilustrativos, la síntesis del metilalcoxilquilester ramificado 3-(15-metil-hexadeciloxi)propil-(S)-9-[3-tritiloxi-2-(fosfometoxi)propil]-

N⁶-tritol-adenina.

5 El Ejemplo 6 (Esquema 5) describe un método general para la síntesis de alquenilalquilésteres que tienen un doble enlace terminal. El fosfonato nucleosídico cidofovir se usó con fines ilustrativos, dando lugar a la síntesis del compuesto 26, hexadec-15-enil-oxipropil-cidofovir.

10 Los Ejemplos 7-9 (Esquemas 6-8) describen métodos generales para la síntesis de diversos alcoxilalquilésteres halogenados usando CDV y HPMPA con fines ilustrativos. Se ilustra la síntesis de los siguientes compuestos: 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir cíclico, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir cíclico, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA cíclico y 11-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octiloxi)undecil-cidofovir.

15 Los Ejemplos 10-12 ilustran los metilalcoxilalquilésteres de penúltima cadena ramificada de CDV y HPMPA representativos con actividad antiviral. Los resultados se exponen en las Tablas 3-6. Como puede verse en las Tablas 4 y 5, los análogos de (S)-HPMPA de penúltima cadena ramificada fueron altamente activos frente al virus vacuna y virus de la viruela *in vitro*, y los alcoxilalquilésteres de cidofovir de penúltima cadena ramificada fueron eficaces contra el virus de la viruela de ratón *in vitro* a CE₅₀ submicromolares. Como puede verse en la Tabla 6, los análogos de cadena ramificada de (S)-HPMPA y CDV fueron todos completamente protectores contra la muerte de
20 la infección por poxvirus letal a dosis de 5 mg/kg/día o superiores. 15M-HDP-(S)-HPMPA pareció ser más activo que HDP-(S)-HPMPA.

25 En el Ejemplo 13, se ilustra la estabilidad de los compuestos de la invención, cuyos datos se exponen en la Figura 3. La Figura 3 representa un gráfico del % de fármaco que queda frente al tiempo para HDP-CDV y 15-metil-HDP-CDV (15M-HDP-CDV) tras la incubación durante diversos puntos temporales como se indica en presencia de preparados de S9 hepáticas. Dicha figura ilustra que la degradación del derivado de alcoxilalquiléster ramificado 15M-HDP-CDV por fracciones S9 hepáticas de mono y de ser humano es notablemente más lenta que la del derivado de alcoxilalquiléster de cadena lineal HDP-CDV. Por lo tanto, los cambios en la cadena de alquilo para imitar las características del ácido fitánico (ácido 3,7,11,15-tetrametil-hexadecanoico) ralentizan la ω -oxidación del
30 decimosexto átomo de carbono. Aunque el derivado de fitantilo ilustrado en el Ejemplo 13 contiene 4 grupos metilo también basta con introducir sustituyentes alquilo o halógenos en el penúltimo átomo de carbono como en la fracción hexadecilo de HDP-CDV (15-metil-hexadeciloxipropil-cidofovir, 15M-HDP-CDV). Como alternativa, los átomos de flúor terminales, ciclopropilo, grupos alqueno también bastan para aumentar la estabilidad metabólica como se describe en detalle anteriormente.

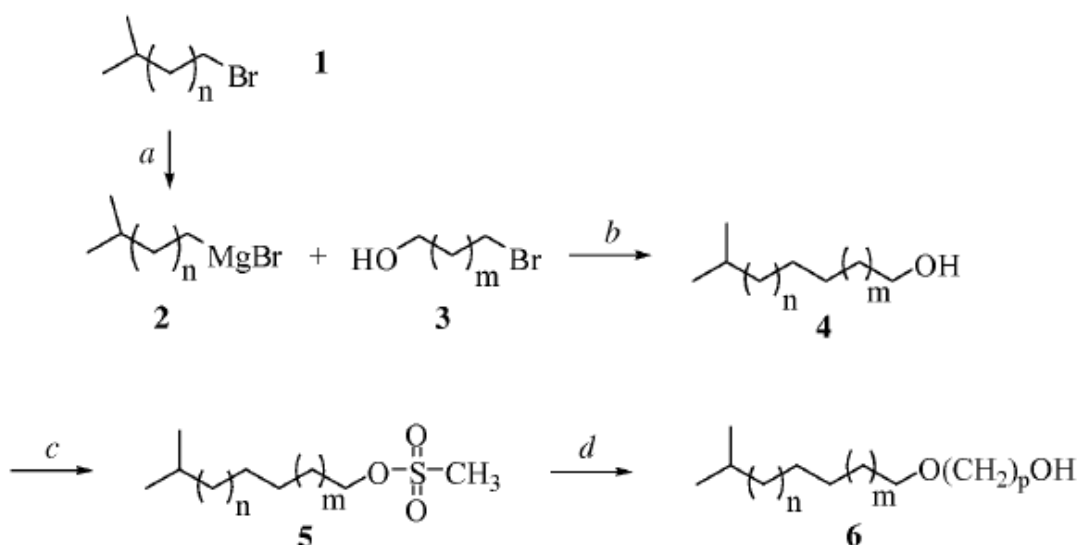
35 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente con fines ilustrativos.

40 Procedimientos Generales. Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrofotómetro Varian HG en funcionamiento a 300 MHz, y se indican en unidades de ppm con relación a tetrametilsilano interno a 0,00 ppm. Se usaron placas de gel de sílice GF de Analtech (250 micrómetros) para la cromatografía en capa fina (TLC). Los productos se visualizaron con luz UV, phospray (Supelco, Bellefonte, PA, EE.UU.) y carbonización. La cromatografía ultrarrápida se realizó con gel de sílice (gel de sílice 60 de E. Merck, malla 230-400) o con un sistema CombiFlash (Teledyne Isco, Lincoln, NB). Los espectros de masas que muestran la presencia de un ión molecular se obtuvieron usando ionización por electronebulización (MS-ESI) en los modos tanto positivo como negativo.

Ejemplo 1. Preparación de alcoxilalcanoles ramificados

50 En el Esquema 1, se ilustra un método general para la síntesis de alcoxilalcanoles ramificados (6).



Compuesto	n	m	p
12-metiltrideciloxiopropan-1-ol	1	7	3
13-metiltetradeciloxiopropan-1-ol	1	8	3
14-metilpentadeciloxiopropan-1-ol	3	7	3
15-metilhexadeciloxiopropan-1-ol	1	10	3
17-metiloctadeciloxiolan-1-ol	3	10	2
15-metilhexadeciloxiolan-1-ol	1	10	2

5 Reactivos: a) magnesio, THF; b) Li_2CuCl_4 , THF; c) cloruro de metanosulfonilo, trietilamina, CH_2Cl_2 ; d) 1,2-etanodiol o 1,3-propanodiol, NaH, N,N-DMF.

Esquema 1

10 Preparación de metilalcoholes ramificados (4). Con referencia al Esquema 1, se sintetizaron metilalcoholes ramificados a partir bromoalcoholes (3) y metil-bromoalcanos ramificados (1). Los procedimientos de alargamiento de la cadena se describen por Fouquet *et al* (Fouquet y Sclosser (1974) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13: 82-83).

15 Procedimiento general. Se preparó una solución en THF seco de bromuro de alquilmagnesio (2) a partir de metilalquil-bromuro ramificado (1, 94,2 mmol) y magnesio (113 mmol) en THF seco (90 ml). A una solución agitada y enfriada de bromoalcohol (3, 17,3 mmol) en THF seco (50 ml), se añadió el reactivo de Grignard resultante, seguido de una solución de Li_2CuCl_4 (0,12 M en THF seco, 8,0 ml, 0,96 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 . Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. Tras inactivar la mezcla de reacción con solución ac. saturada de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), proporcionando los metilalcoholes ramificados (4).

Los siguientes compuestos se prepararon usando este procedimiento general.

25 Se preparó 12-metiltridecan-1-ol a partir de 9 bromononan-1-ol y 3-metilbutilbromuro en un rendimiento del 51 %. Los datos de RMN de ^1H y de MS-ESI coincidieron con los publicados por Yuasa *et al.* (Yuasa y Tsuruta (2004) *Flavour and Fragrance Journal* 19:199-204).

30 Se preparó 13-metiltetradecan-1-ol a partir de 10 bromodecanol y 3-metilbutilbromuro en un rendimiento del 62 %. Los datos de RMN de ^1H y de MS-ESI coincidieron con los publicados por Yuasa *et al.* (Yuasa y Tsuruta (2004) *Flavour and Fragrance Journal* 19:199-204).

Se preparó 14-metilpentadecan-1-ol a partir de 9-bromonanol y 5-metilhexilbromuro en un rendimiento del 55 %. Los datos de RMN de ^1H y de MS-ESI coincidieron con los publicados por Yuasa *et al.* (Yuasa y Tsuruta (2004)

Flavour and Fragrance Journal 19:199-204).

Se preparó 15-metilhexadecan-1-ol a partir de 12-bromo-1-dodecanol y 3-metilbutilbromuro. La RMN de ^1H fue idéntica a la descrita por Masuda *et al.* ((2002) *Biosci. Biotech. Biochem.* 66:1531-1537).

Se preparó 17-metiloctadecan-1-ol a partir de 12-bromo-1-dodecanol y 5-metilhexilbromuro en un rendimiento del 44 %. RMN de ^1H δ 0,86 (6 H), 1,10-1,40 (32 H), 3,64 (2H).

Preparación de alcoxialcanoles ramificados (6). Con referencia al Esquema 1, se prepararon alcoxialcanoles ramificados mediante la conversión de los metilalcanoles ramificados (4) en los derivados de metanosulfonato (5) correspondientes, seguido de la reacción bien con 1,3-propanodiol o 1,2-etanodiol.

Procedimiento general de preparación de metanosulfonatos. A una solución de alcohol 4 (100 mmol) y trietilamina (15,2 g, 150 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (15 g, 130 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y después se vertió en agua con hielo y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida, dando el metil-alquilmetanosulfonato ramificado 5 con un rendimiento del 79-89 %. El compuesto se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

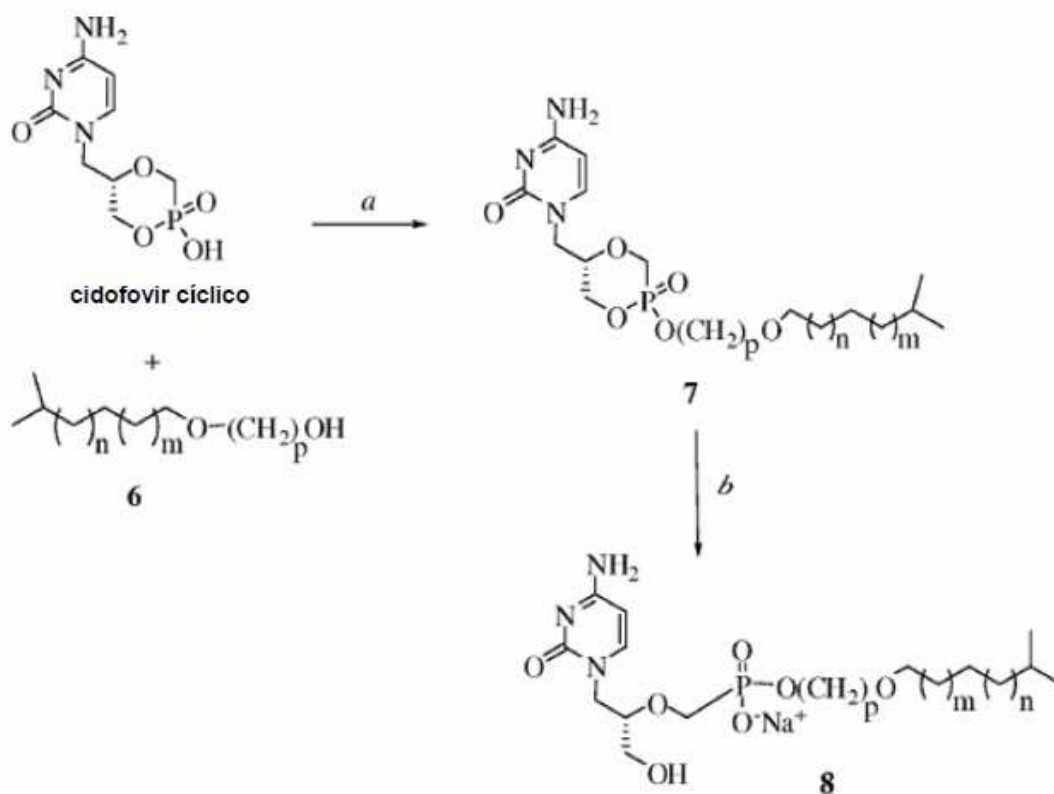
Procedimiento general para la preparación de alcoxialcanoles. se añadió 1,3-propanodiol o 1,2-etanodiol (10 mmol) cuidadosamente a una suspensión de hidruro de sodio (2 mmol) en N5N-DMF seco y se agitó durante 30 min. A la mezcla, se añadió entonces el metil-alquilmetanosulfonato ramificado (5, 1 mmol) en THF seco. Se calentó la mezcla a 60 °C durante 4 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez añadida la mezcla al agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 %/hexanos), dando los metilalcoxialcanoles ramificados (6).

Usando estos procedimientos, se prepararon los siguientes compuestos.

3-(12-metiltrideciloxi)propan-1-ol,
 3-(13-metiltetradeciloxi)propan-1-ol,
 3-(14-metilpentadeciloxi)propan-1-ol,
 3-(15-metilhexadeciloxi)propan-1-ol. RMN de ^1H δ 0,86 (d, 6H), 1,15 (m, 1H), 1,25 (s a, 26 H), 1,60-1,46 (m, 3H), 1,83 (ct, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,78 (t, 2H). EM-ESI (*m/z*) 315,33 (MH)⁺,
 2-(15-metilhexadeciloxi)etan-1-ol,
 2-(17-metiloctadeciloxi)etan-1-ol.

Ejemplo 2. Preparación de metilalcoxialquilésteres ramificados a partir de fosfonatos cíclicos

Se prepararon metilalcoxialquilésteres ramificados a partir de fosfonatos cíclicos como se muestra en el Esquema 2, usando cidofovir cíclico con fines ilustrativos. En resumen, se acoplaron los fosfonatos cíclicos a metilalcoxialcanoles ramificados, usando la reacción de Mitsunobu según lo descrito por Wan *et al.* ((2005) "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" 49:656-662) para formar los diésteres cíclicos que después se hidrolizaron para formar los metilalcoxialquilésteres ramificados.



Reactivos: a) trifenilfosfina, diisopropil-azodicarboxilato, *N,N*-DMF; b) solución acuosa de NaOH 2 M, 80 °C.

Esquema 2

Procedimiento general de preparación de diésteres cíclicos (ilustrados por el compuesto 7). Se disolvieron o suspendieron cidofovir cíclico anhidro o (*S*)-HPMPA cíclico (10 mmol), un alcoxilalcohol (6) (20 mmol) y trifenilfosfina (20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml), y se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (20 mmol) en tres partes durante 15 min, y después se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después, se evaporó el disolvente al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH al 15 %/CH₂Cl₂). Los productos recrystalizaron finalmente en *p*-dioxano. Los productos acoplados eran mezclas equimolares de los diastereómeros axiales y ecuatoriales.

Se prepararon los siguientes compuestos:

- 3-(12-metiltridecilo)propil-cidofovir cíclico,
- 3-(13-metiltetradecilo)propil-cidofovir cíclico,
- 3-(14-metilpentadecilo)propil-cidofovir cíclico,
- 2-(17-metiloctadecilo)etil-cidofovir cíclico,
- 3-(15-metilhexadecilo)propil-cidofovir cíclico; MS-ESI (*m/z*) 558,54 (MH)⁺,
- 3-(15-metilhexadecilo)etil-(*S*)-HPMPA cíclico,
- 3-(15-metilhexadecilo)propil-(*S*)-HPMPA cíclico ; MS-ESI (*m/z*) 582,37 (MH)⁺,
- 2-(17-metiloctadecilo)etil-(*S*)-HPMPA cíclico; MS-ESI (*m/z*) 596,32 (MH)⁺.

Procedimiento general de preparación de metilalcoxilalquilésteres ramificados (ilustrados por el compuesto 8). Se suspendieron los metilalcoxilalquilésteres ramificados de cidofovir cíclico (7) o (*S*)-HPMPA cíclico en NaOH 2 M (25 ml/mmol), se calentaron a 80 °C y se agitaron durante 1, tiempo durante el cual las mezclas se volvieron transparentes. Tras la hidrólisis, se enfriaron las soluciones a 25 °C y se acidificaron con ácido acético glacial a un pH de aproximadamente 5. Se recogieron los precipitados resultantes por filtración al vacío y se secaron a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron bien mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 20 %/CH₂Cl₂) o se recrystalizan en etanol.

Se prepararon los siguientes compuestos:

- 3-(12-metiltridecilo)propil-cidofovir
- 3-(13-metiltetradecilo)propil-cidofovir

- 3-(14-metilpentadeciloxi)propil-cidofovir
 3-(15-metilhexadeciloxi)propil-cidofovir, de sodio, MS-ESI (m/z) 598,36 ($M + Na$)⁺,
 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-cidofovir
 2-(15-metilhexadeciloxi)etil-cidofovir
 5 3-(15-metilhexadeciloxi)etil-(S)-HPMPA
 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-(S)-HPMPA, MS-ESI (m/z) 614,30 (MH)⁺.

Ejemplo 3. Preparación de 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir

- 10 Se preparó 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir usando ligeras modificaciones de los métodos generales expuestos en los Ejemplos 1 y 2 configurados según lo expuesto específicamente a continuación.

15 Preparación de fitanol. Se disolvió fitol (2,0 g, 6,7 mmol) en etanol, se añadió rodio al 5 % sobre alúmina, y se colocó la mezcla bajo H₂ a 413,685 kPa (60 psi) y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó, dando el compuesto deseado en forma de un aceite (2,0 g, rendimiento del 100 %).

20 Preparación de fitanilmetanosulfonato. Se disolvió fitanol (2,0 g, 6,7 mmol) en piridina y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,15 g, 10 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h, tras lo que se añadió la mezcla a agua con hielo y se extrajo con éter. Se evaporó la capa de éter, proporcionando un aceite de color marrón claro (1,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

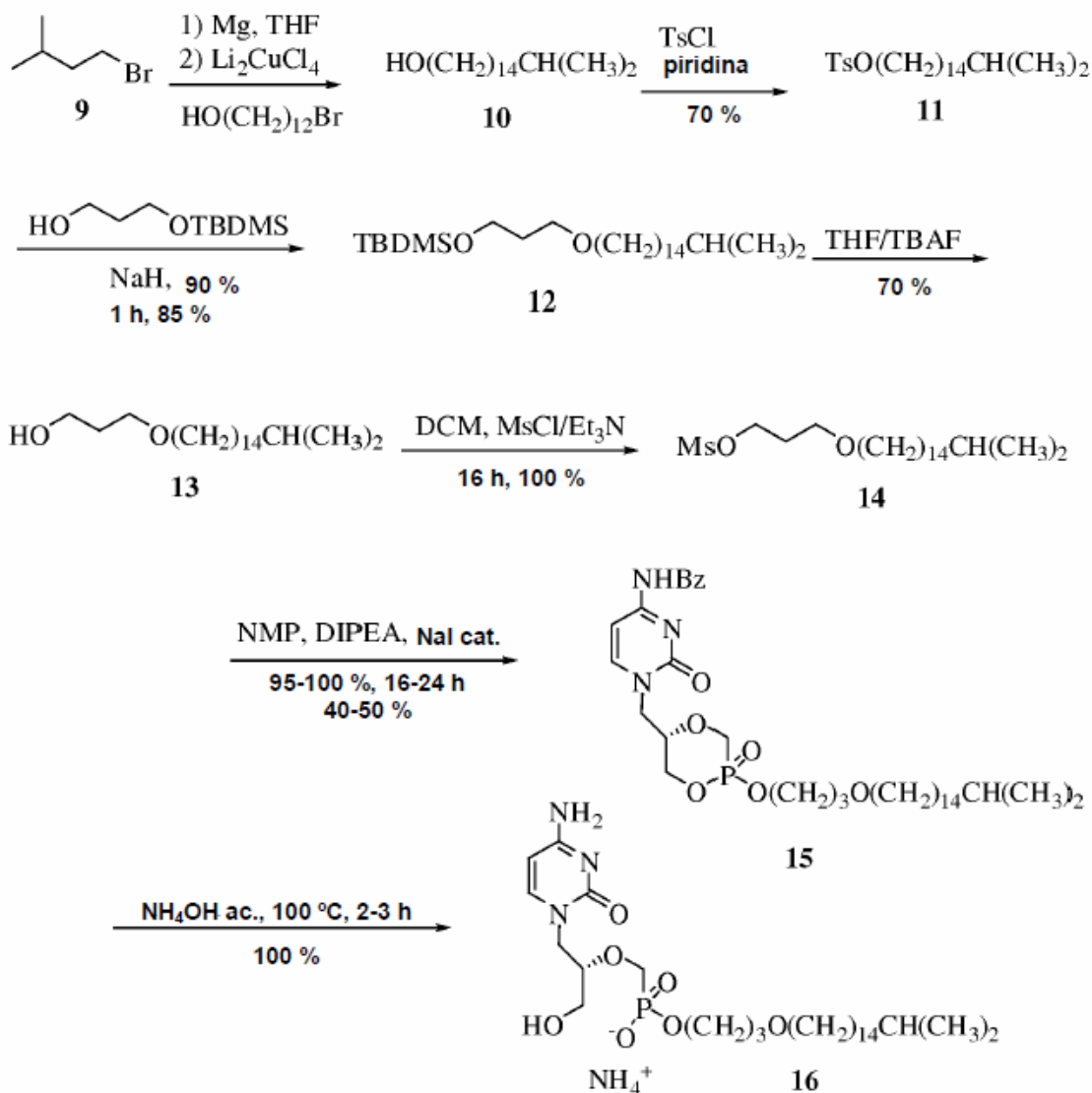
25 Preparación de 3-(fitaniloxi)propan-1-ol. Se añadió hidruro de sodio cuidadosamente a una solución de 1,3-propanodiol (7,6 g, 100 mmol) en *N,N*-DMF anhidro (30 ml). Se añadió fitanilmetanosulfonato (1,5 g, 4 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante 4 h. Después, se vertió la mezcla de reacción en hielo/H₂O, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 %/hexanos, dando 3-(fitaniloxi)propan-1-ol (1,25 g, rendimiento del 87 %)

30 Preparación de 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir cíclico. A una mezcla agitada de trifenilfosfina, (524 mg, 2 mmol), cidofovir cíclico (anhidro, 800 mg, 3 mmol) y fitaniloxipropanol (500 mg, 1,4 mmol), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (404 mg, 2 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos por filtración, y después se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida. La elución con EtOH al 10-15 %/diclorometano proporcionó el éster cíclico (660 mg, 78 %).

35 Preparación de 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir. Se hidrolizó fitaniloxipropanil-cidofovir cíclico como se describe en el Ejemplo 2, proporcionando el compuesto diana.

Ejemplo 4. Preparación de 15-metilhexadeciloxipropil-cidofovir (15-MeHDP-CDV)

- 40 Se preparó 15-Me-HDP-CDV, de amonio (16) usando ligeras modificaciones de los procedimientos generales establecidos en los Ejemplos 1 y 2 según lo expuesto expresamente a continuación y resumido en el Esquema 3.



Esquema 3

- 5 15-Metilhexadecan-1-ol (10). A un RBF de 500 ml secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se añadieron 5 g (33 mmol) de **9** disponible en el mercado. A esto, se añadieron 40 ml de THF anhidro y 970 mg (40 mmol) de virutas de Mg, y se añadió un microgránulo de I₂ para acelerar la reacción. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente y posteriormente hasta -78 °C. A esto, se añadieron 1,6 g (6,0 mmol) de 12-bromo-1-dodecanol en 10 ml de THF anhidro, seguidos de la adición de 3,3 ml (0,33 mmol) de cuprato de litio. Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, seguido de la inactivación con solución ac. de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc (3 veces). A continuación, se lavó la capa de EtOAc combinada sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash usando hexano/EtOAc como eluyente, proporcionando 1,07 g del compuesto **10** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 65-70 %.
- 10 15-Metilhexadecil-1-tosilato (11). Se disolvieron 22 g (86 mmol) de **10** en 200 ml de DCM seco, y se añadieron 14 ml (100 mmol) de Et₃N. Se enfrió la solución hasta 0 °C, tras lo que se añadieron 19 g (100 mmol) de TsCl. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente y se lavó con solución ac. saturada de NaHCO₃, se secó luego la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/EtOAc como eluyente y se recrystalizó sobre hexanos a -20 °C durante la noche, proporcionando 25 g de **11** en forma de cristales blancos en un rendimiento del 70 %.
- 15 15-Metilhexadecil-1-tosilato (11). Se disolvieron 22 g (86 mmol) de **10** en 200 ml de DCM seco, y se añadieron 14 ml (100 mmol) de Et₃N. Se enfrió la solución hasta 0 °C, tras lo que se añadieron 19 g (100 mmol) de TsCl. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente y se lavó con solución ac. saturada de NaHCO₃, se secó luego la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/EtOAc como eluyente y se recrystalizó sobre hexanos a -20 °C durante la noche, proporcionando 25 g de **11** en forma de cristales blancos en un rendimiento del 70 %.
- 20

terc-Butildimetil-3-(15-metilhexadeciloxi)propoxisilano (12). A un RBF de 2 l secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se añadieron 22,5 ml (105 mmol) de 3-terc-butildimetilsililoxi-propanol disponible en el mercado, y se añadieron 200 ml de DMF anhidra. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadieron 5,0 g de NaH lentamente. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron lentamente 27 g (65,7 mmol) de **11** a la reacción con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 2 horas, momento en el que la TLC mostró el consumo completo de **11**. Entonces, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se inactivó con la adición gota a gota de solución ac. saturada de NH₄Cl. Se añadieron 200 ml de agua, y se extrajo el producto diana con EtOAc (3 veces), se lavó la capa orgánica combinada sucesivamente con agua (3 veces), salmuera (1 vez) y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 23 g de **12** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 85 %.

3-(15-Metilhexadeciloxipropan-1-ol (13). Para 23 g (54 mmol) de **12**, se añadieron 216 ml de una solución 1 M de TBAF en THF y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con solución ac. saturada de NH₄Cl, y se evaporó el THF a presión reducida. A continuación, se diluyó la solución ac. con 200 ml de agua y se extrajo el producto diana con Et₂O (3 veces), después se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 11,5 g del compuesto **13** en un rendimiento del 70 % en forma de un aceite amarillo.

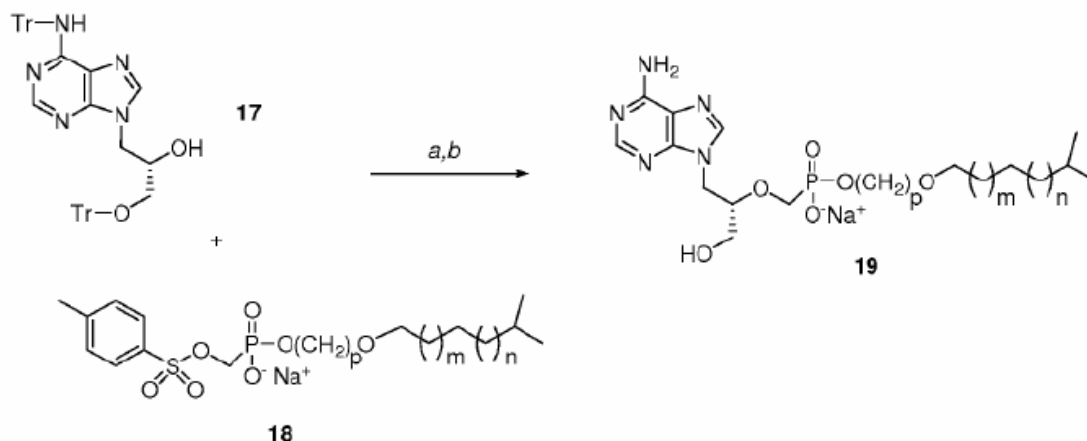
3-(15-Metilhexadeciloxi)propiléster de ácido metanosulfónico (14). A 11 g (35 mmol) de **13**, se añadieron 25 ml de DCM y 7,3 ml (53 mmol) de Et₃N, y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A continuación, se añadieron 3,0 ml de MsCl (38,5 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP gota a gota, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de DCM y se lavó sucesivamente con una solución ac. saturada de NaHCO₃ (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 13 g de producto **14** con un rendimiento cuantitativo.

Reacción de 14 con Bz-c-CDV. Se disolvieron 2,4 g (6,6 mmol) de Bz-c-CDV en 10 ml de NMP, y se añadieron 1,7 ml (10 mmol) de DIPEA a la misma seguidos de 13 g (33 mmol) de **14**. Se calentó la mezcla de reacción hasta 95-100 °C durante 16 horas, momento en el que la TLC mostró producto junto con un poco de Bz-c-CDV. Se dejó que la reacción procediera durante 8-9 horas más, momento en el que la TLC mostró que la reacción no había continuado mucho más. En este momento, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por Combiflash usando cloroformo/MeOH como eluyente, proporcionando 1,8 g de **15** en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 42 %.

Desprotección e hidrólisis de (15). A 1,7 g (2,56 mmol) de **15**, se añadieron 30 ml de NH₄OH concentrado y se calentó el tubo cerrado herméticamente hasta 95 °C durante 2-3 horas, momento en el que la solución se volvió transparente. Luego se enfrió la mezcla de reacción y la TLC mostró que la reacción se había completado. Se evaporó el NH₄OH a presión reducida y se disolvió el residuo en 5-10 ml de agua destilada caliente y se secó en un liofilizador durante un fin de semana. A continuación, se lavaron a fondo los sólidos de color amarillo con acetona, y el residuo se secó durante la noche en un liofilizador, proporcionando 1,6 g de análogo **16** en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 5. Preparación de metilésteres ramificados de los p-toluenosulfoniloximetilfosfonatos

Se prepararon metilésteres ramificados a partir de los p-toluenosulfoniloximetilfosfonatos **18** como se ilustra en el Esquema 4, usando la síntesis de (S)-HPMPA-ésteres con fines ilustrativos. El procedimiento se basa en el método descrito por Beadle *et al.*, *J. Med. Chem.* 49: 2010-2015, 2006.



Reactivos: a) NaH, *N,N*-DMF, 50 °C; b) ácido acético ac. al 80 %

Esquema 4

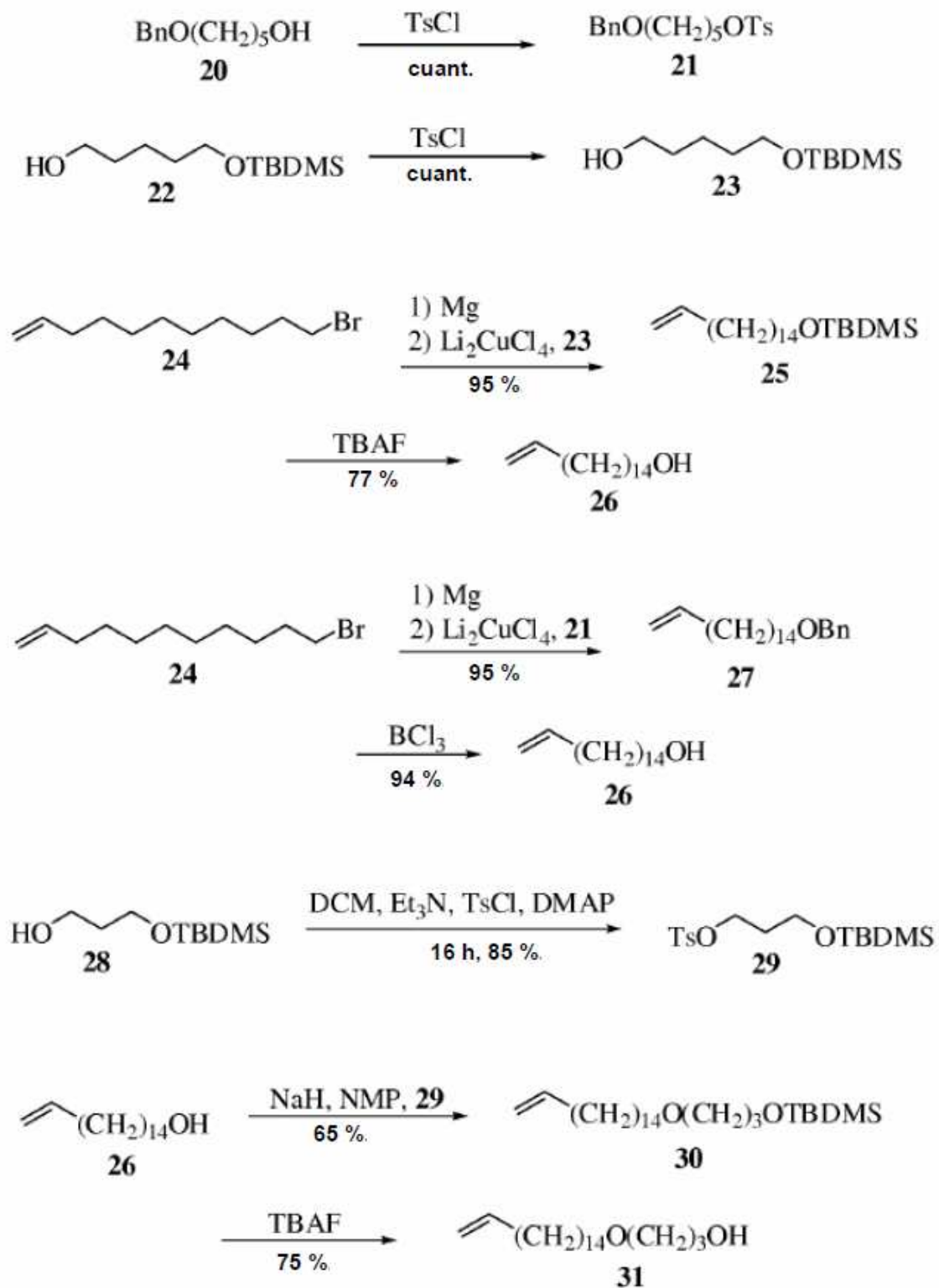
Procedimiento general de preparación de *p*-toluenosulfoniloximetilfosfonatos de metil-alcoxilquilo ramificados **18**. Se sintetizó toluenosulfoniloximetilfosfonato dietílico a partir hidroximetilfosfonato dietílico según lo descrito por Holy y Rosenberg, ((1982) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 47:3447-3463). Se añadió bromotrimetilsilano (27 g, 175 mmol) a una solución de toluenosulfoniloximetilfosfonato dietílico (9,5 g, 29,5 mmol) en diclorometano (anhidro, 150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante 18 h. Después, se concentró la mezcla al vacío para eliminar el disolvente y el exceso de TMSBr, a continuación, se volvió a disolver en diclorometano (150 ml) y se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Se añadió *N,N*-DMF (0,5 ml), y se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (22 g, 175 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 30 min, y después se agitó la solución durante 5 h más. Se evaporó la mezcla hasta obtenerse un aceite, que se volvió a disolver en Et₂O (100 ml). Se añadió una solución del metilalcoxilcanol ramificado **6** (21,5 mmol) y piridina (10 ml) en Et₂O (50 ml), y se siguió agitando durante aproximadamente 3 horas o hasta que el análisis por TLC (hexanos/acetato de etilo (1:1)) indicó la fosfonilación completa del alcohol. Se añadió entonces la mezcla de reacción a solución saturada fría de NaHCO₃ y se agitó vigorosamente una hora. Una vez completada la hidrólisis, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío, dando los ésteres en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOH al 15 %/CH₂Cl₂). Usando este procedimiento, se preparó *p*-toluenosulfoniloximetilfosfonato de 3-(15-metilhexadeciloxi)propilo. MS-ESI (*m/z*) 561,07 (M + Na)⁺.

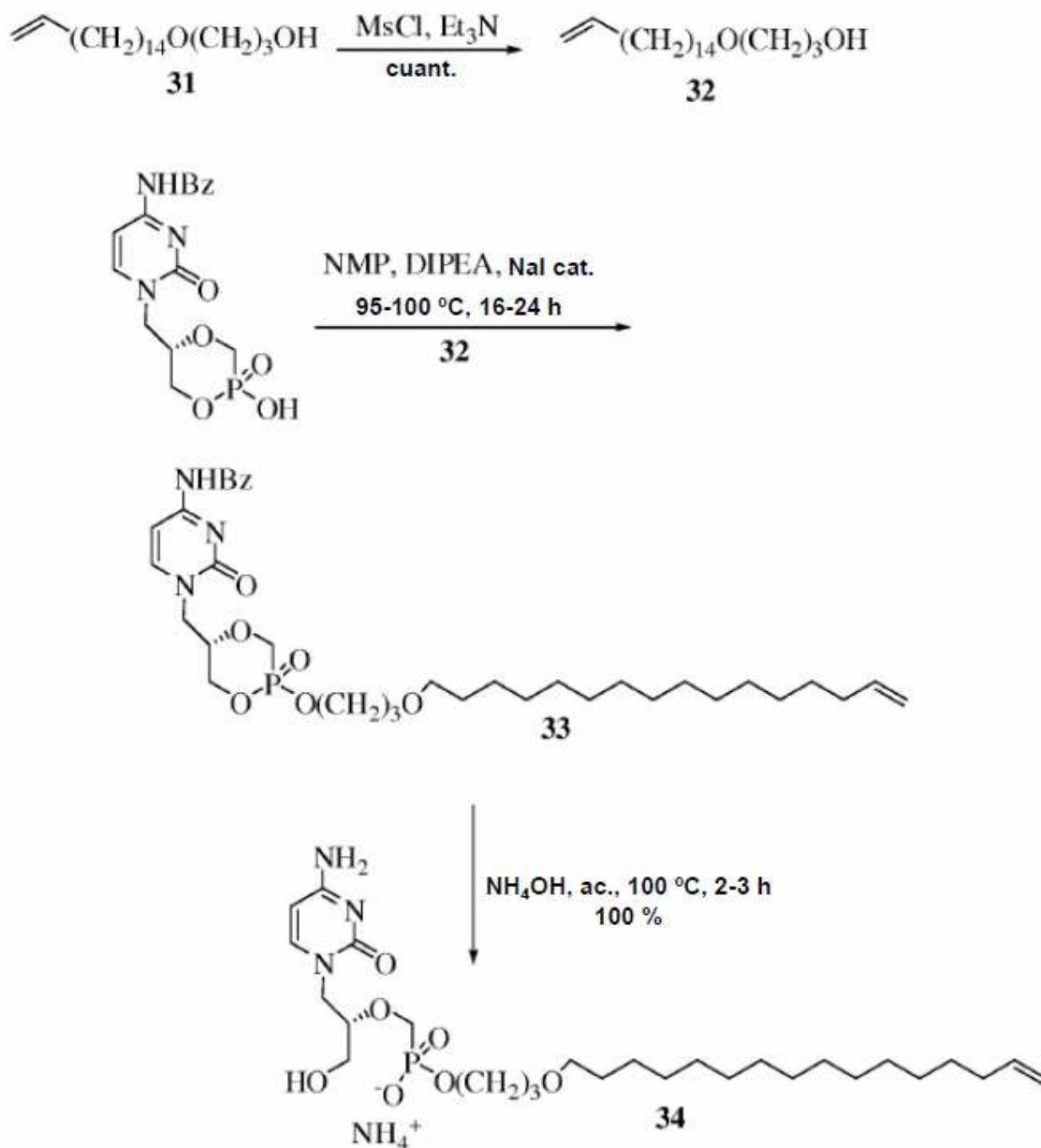
En el Esquema 4, se ilustra el procedimiento general de preparación de metilésteres ramificados a partir de los *p*-toluenosulfoniloximetilfosfonatos **18**, usando (*S*)-HPMPA con fines ilustrativos. En resumen, se preparó (*S*)-9-[3-tritiloxi-2-hidroxipropil]N⁶-tritil-adenina **17** a partir de adenina y (*S*)-tritil-glicidiléter (Daiso Co., Ltd., Japón) siguiendo el método de Webb ((1989) "Nucleosides & Nucleotides" 8:619-624). Se añadió hidruro de sodio (24 mg, 1,0 mmol) a una solución agitada de (*S*)-9-[3-tritiloxi-2-hidroxipropil]-N⁶-tritiladenina (640 mg, 0,62 mmol) en trietilamina seca (10 ml). Tras 15 min, se añadió el toluenosulfoniloximetilfosfonato de alcoxilquilo apropiado (0,65 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se mantuvieron durante la noche. Tras enfriar, se inactivó la mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando los (*S*)-HPMPA-ésteres totalmente protegidos. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOH al 10 %/CH₂Cl₂). Con fines ilustrativos, se preparó (*S*)-9-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-N⁶-tritil-adenina de 3-(15-metil-hexadeciloxi)propilo usando este método general.

Desprotección y aislamiento de (*S*)-HPMPA-alcoxilquilésteres **19**. Se suspendieron (*S*)-HPMPA-ésteres totalmente protegidos en ácido acético acuoso al 80 % (20 ml/mmol), y se calentaron hasta 60 °C durante 1 hora, o hasta que la destilación se hubo completado según lo determinado mediante análisis de TLC. Tras enfriar, se evaporó el disolvente y se purificaron los productos **19** mediante cromatografía ultrarrápida. La elución con MeOH al 30 %/CH₂Cl₂ proporcionó (*S*)-HPMPA de 3-(15-metilhexadeciloxi)propilo, MS-ESI (*m/z*) 600,32 (MH)⁺ en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 6. Preparación de alqueniloxialquilésteres de fosfonatos nucleosídicos acíclicos

En el Esquema 5, se describe un método general para la síntesis de alqueniloxialquilésteres que tienen un doble enlace terminal, usando el cidofovir de fosfonato nucleosídico con fines ilustrativos.





5 5-Benciloxi-pentiléster de ácido-tolueno-4-sulfónico (21). Se disolvieron 40,0 g (20 mmol) de **20** disponible en el mercado en 40 ml de DCM seco. Se añadieron 4,2 ml (30 mmol) de Et₃N, seguidos de 4,2 g (22 mmol) de TsCl y DMAP catalítico, y se agitó la reacción durante 16 h. A continuación, se añadieron 100 ml de DCM y se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con solución ac. saturada de NaHCO₃ (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 7,0 g de tosilato **21** con un rendimiento cuantitativo en forma de un aceite incoloro.

10 5-*terc*-butil-dimetil-silaniloxi-pentiléster de ácido tolueno-4-sulfónico (23). Se disolvieron 5,0 ml (20 mmol) de **22** disponible en el mercado en 40 ml de DCM seco. Se añadieron 4,2 ml (30 mmol) de Et₃N, seguidos de 4,2 g (22 mmol) de TsCl y DMAP catalítico, y se agitó la reacción durante 16 h. Después, se añadieron 100 ml de DCM y se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 7,4 g del tosilato diana **23** con un rendimiento cuantitativo en forma de un aceite incoloro.

15

terc-Butil-hexadec-15-eniloxi-dimetilsilano (25). A un RBF de 500 ml secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se añadieron 14,2 ml (65 mmol) de **24** disponible en el mercado. A esto, se añadieron 100 ml de THF anhidro, 1,9 g (78 mmol) de virutas de Mg y un microgránulo de I₂ para acelerar la reacción, y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego, hasta -78 °C. A esto, se añadieron 7,4 g (20,0 mmol) de **23** en 20 ml de THF anhidro, seguidos de la adición de 6,5 ml (0,65 mmol) de cuprato de litio. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, seguido de la inactivación con solución ac. saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc (3 veces). A continuación, se lavó la capa de EtOAc combinada sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash usando hexano/EtOAc como eluyente, proporcionando 6,7 g de **25** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 95 %.

Hexadec-15-en-1-ol (26). A 11,0 g (31 mmol) de **25**, se añadieron 124 ml de una solución 1 M de TBAF en THF y se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con solución ac. saturada de NH₄Cl, y se evaporó el THF a presión reducida. A continuación, se diluyó la solución con 200 ml de agua y se extrajo el producto diana con Et₂O (3 veces), luego se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1 vez), se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 5,7 g del producto diana **26** en un rendimiento del 77 % en forma de un aceite incoloro.

Hexadec-15-eniloximetil-benceno (27). A un RBF de 500 ml secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se añadieron 14,2 ml (65 mmol) de **24** disponible en el mercado. A esta mezcla, se añadieron 100 ml de THF anhidro, 1,9 g (78 mmol) de virutas de Mg y un microgránulo de I₂ para acelerar la reacción. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y después hasta -78 °C. A esto, se añadieron 7,0 g (20,0 mmol) de **21** en 20 ml de THF anhidro, seguido de la adición de 6,5 ml (0,65 mmol) de cuprato de litio. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, tras lo que se inactivó con solución ac. saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc (3 veces). A continuación, se lavaron las capas de EtOAc combinadas sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash usando hexano/EtOAc como eluyente, proporcionando 6,3 g del compuesto **27** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 95 %.

Hexadec-15-en-1-ol (26). A un RBF de 500 ml secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se introdujeron 6,3 g (19 mmol) de **27** y 100 ml de DCM seco, y se enfrió la mezcla hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente 95 ml de BCl₃ (solución 1,0 M en DCM) a la solución anterior. Una vez completada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente tras lo que se enfrió la reacción en un baño de agua con hielo y se inactivó con mucha precaución (pues puede volverse violenta) con 100 ml de agua. Después, se separó la capa orgánica y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó con Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 4,3 g de **26** en un rendimiento del 94 %.

3-terc-Butil-dimetil-silaniloxi-propiléster de ácido tolueno-4-sulfónico (29). Se disolvieron 25,0 ml (115 mmol) de **28** disponible en el mercado en 100 ml de DCM seco y se añadieron 24,2 ml (173 mmol) de Et₃N, y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A esta solución, se añadieron entonces 24,2 g (127 mmol) de TsCl y DMAP catalítico. Se agitó la reacción durante 16 h. A continuación, se añadieron 300 ml de DCM y se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con solución ac. saturada de NaHCO₃ (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 34 g de tosilato diana **29** con un rendimiento del 85 % en forma de un aceite incoloro.

terc-Butil-3-hexadec-15-eniloxi-propoxi-dimetilsilano (30). A un RBF de 2 l secado con una llama limpia y lavado abundantemente con Ar, se añadieron 12 g (50 mmol) de **(26)** y se añadieron 150 ml de DMF anhidro. A continuación, se enfrió esta solución hasta 0°C y se añadieron lentamente 2,6 g (65 mmol) de NaH. Una vez completada la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron lentamente 34,5 g (100 mmol) de **29** a la reacción con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h, momento en el que la TLC mostró el consumo completo de **26**. Entonces, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se inactivó con la adición gota a gota de solución ac. saturada de NH₄Cl. Se añadieron 200 ml de agua y se extrajo el producto diana con EtOAc (3 veces), se lavaron las capas orgánicas combinadas sucesivamente con agua (3 veces), salmuera (1 vez) y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 13,3 g de **30** en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 65 %.

3-Hexadec-15-eniloxi-propanol (31). A 13,1 g (31,8 mmol) de **30**, se añadieron 128 ml de una solución 1 M de TBAF en THF, y se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se inactivó entonces la mezcla de reacción con

solución ac. saturada de NH₄Cl, y se evaporó el THF a presión reducida. A continuación, se diluyó la solución acuosa con 200 ml de agua, y se extrajo el producto con Et₂O (3 veces), luego, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1 vez), se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 7,1 g de producto diana **31** con un rendimiento del 75 % en forma de un aceite incoloro.

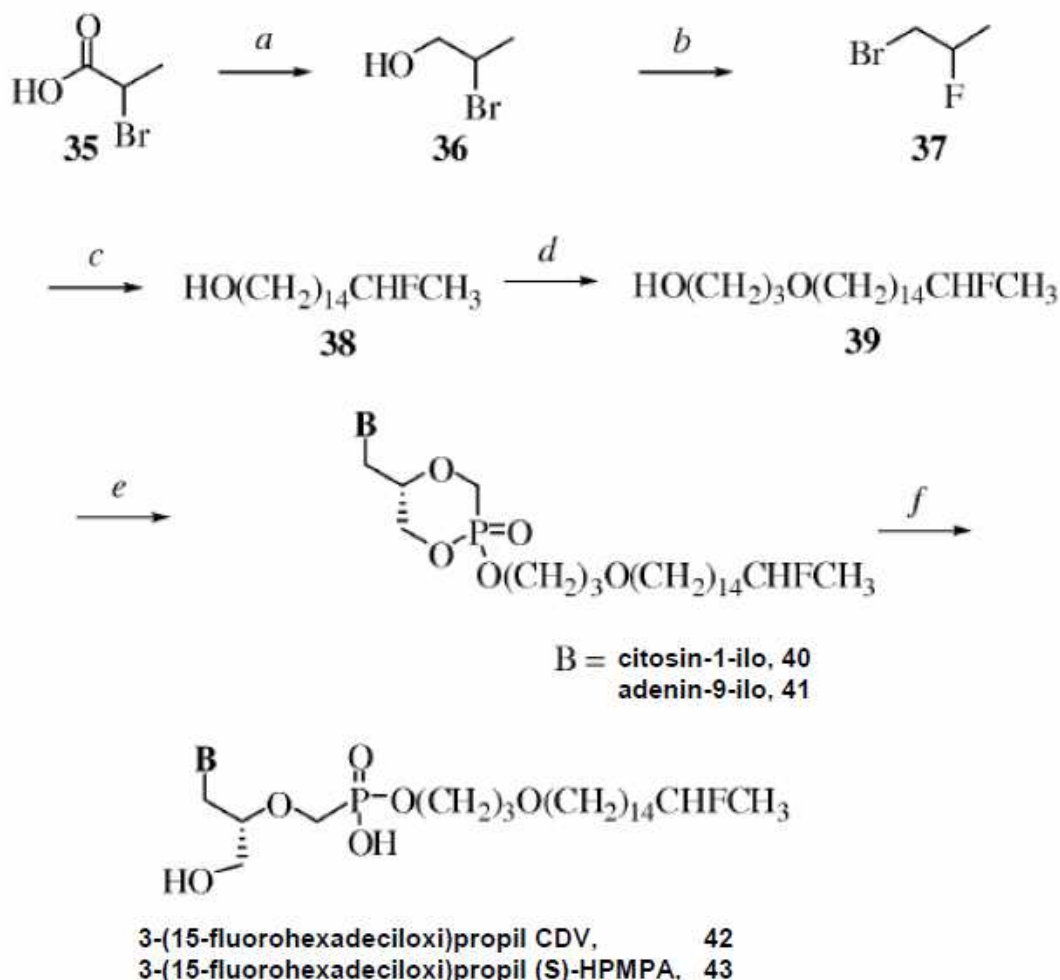
3-Hex-dec-15-eniloxi-propiléster de ácido metanosulfónico (32). A 7,1 g (23,7 mmol) de **31**, se añadieron 20 ml de DCM y 5,0 ml (36 mmol) de Et₃N y la solución se enfrió hasta 0 °C. A dicha solución enfriada, se añadieron gota a gota 2,0 ml (26 mmol) de MsCl y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de DCM y se lavó sucesivamente con una solución ac. saturada de NaHCO₃ (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Combiflash usando hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 9 g del producto diana **32** con rendimiento cuantitativo.

Sustitución de (32) con Bz-c-CDV. Se disolvieron 1,7 g (4,6 mmol) de Bz-c-CDV en 10 ml de NMP, y a ello, se añadieron 1,2 ml (7 mmol) de DIPEA, seguido de 9 g (23,9 mmol) de **32**. Se calentó la reacción a 95-100 °C durante 24 h, momento en el que la TLC mostró el producto junto con algo de Bz-c-CDV. En esta etapa, se dejó que la reacción procediera durante 4 h más, pero como la TLC no mostró mucho progreso, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por Combiflash usando cloroformo/MeOH como eluyente, proporcionando 1,33 g de producto diana **26** en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 45 %.

Desprotección e hidrólisis de (33). A 1,3 g (2,0 mmol) de **33**, se añadieron 30 ml de NH₄OH concentrado y se calentó el tubo cerrado herméticamente hasta 95 °C durante 2-3 h, momento en el que la solución se volvió transparente. Luego, se enfrió la mezcla de reacción y la TLC mostró que la reacción se había completado. Se evaporó el NH₄OH a presión reducida, y el residuo se disolvió en 5-10 ml de agua caliente, y se secó en un liofilizador durante un fin de semana. A continuación, se lavaron a fondo los sólidos de color amarillo con acetona y el residuo se secó en un liofilizador durante una noche, proporcionando 1,1 g de análogo **34** en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 7. Preparación de alcoxilquitésteres fluorados penúltimos de fosfonatos nucleosídicos acíclicos

En el siguiente Esquema 6, se ilustra un procedimiento general para la preparación de alcoxilquitésteres fluorados penúltimos de fosfonatos nucleosídicos acíclicos. Usando este proceso, se pueden preparar fluoroalcoxilquitésteres de fosfonatos nucleosídicos acíclicos tales como 3-(15-fluoro-hexadeciloxi)propil-cidofovir **42** (15-F-HDP-CDV) y 3-(15-fluoro-hexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA **43** (15-F-HDP-(S)-HPMPA). En resumen, con referencia al Esquema 6, se reduce ácido 2-bromopropanoico **35** disponible en el mercado en el alcohol con solución de complejo de borano:THF, proporcionando 2-bromo-1-propanol **36**. La fluoración de **36** se consigue con 1,1,2-trifluoro-2-cloroetildietilamina, un reactivo suave y seguro para convertir los 1-hidroxi-2-halógenoalcanos en el correspondiente fluoruro reordenado **37**. La conversión de **37** en un reactivo de Grignard, seguida de la reacción con 13-bromo-tridecanol en presencia del catalizador proporciona 15-fluorohexadecanol **38**. La conversión del alcohol **38** en el derivado de metanosulfonato, seguida de la reacción con 1,3-propanodiol proporciona 3-(15-fluorohexadeciloxi)propan-1-ol **39**. La reacción de **39** con cidofovir cíclico o (S)-HPMPA cíclico como se describe en general en el Ejemplo 2 (etapa a), proporciona los ésteres cíclicos (**40** y **41**, respectivamente), que luego se pueden convertir en los compuestos deseados (**42** y **43**, respectivamente) usando el método general expuesto en el Ejemplo 2 (etapa b).

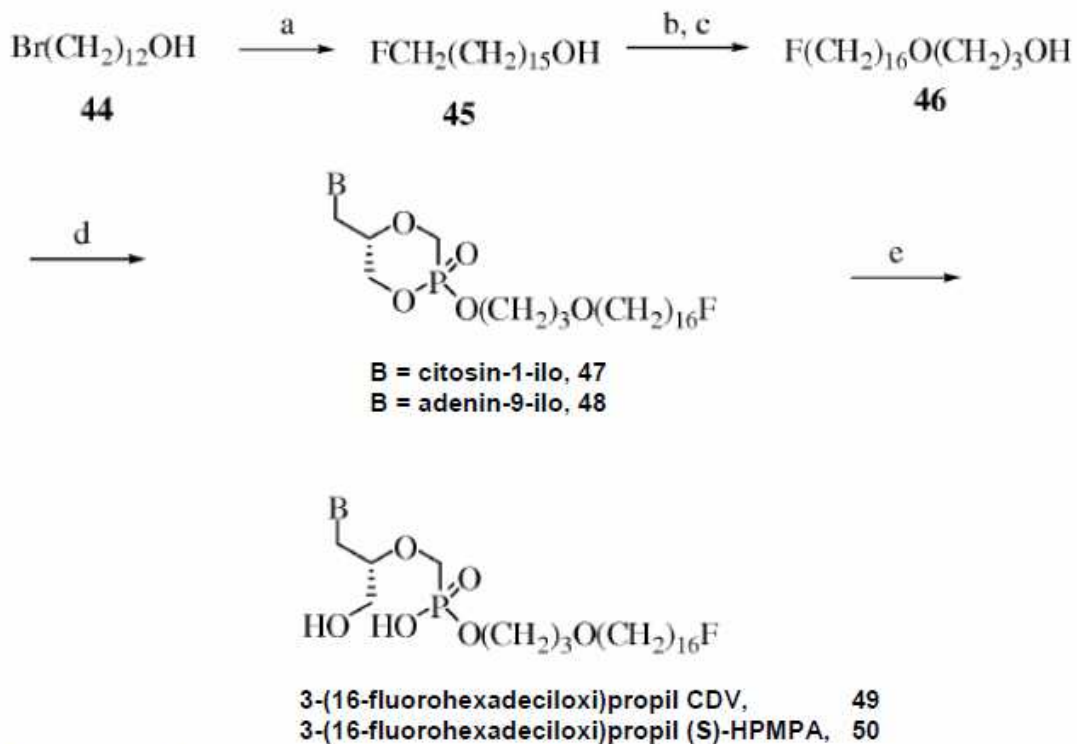


Reactivos: a) BH_3 , THF; b) fluoroamina; c) Mg/13-bromo-tridecanol, Li_2CuCl_4 ; d) cloruro de metanosulfonilo, piridina, luego 1,3-propanodiol, NaH, *N,N*-DMF; e) cCDV o cHPMPA, DIAD, PPh_3 , *N,N*-DMF; f) NaOH 1 M

Esquema 6

Ejemplo 8. Preparación de alcoxilalquilésteres fluorados terminales de fosfonatos nucleosídicos acíclicos

- 5 En el siguiente Esquema 7, se ilustra un procedimiento general de preparación de alcoxilalquilésteres fluorados terminales de fosfonatos nucleosídicos acíclicos. Usando este proceso, se pueden preparar fluoroalcoxilalquilésteres de fosfonatos nucleosídicos acíclicos tales como 3-(16-fluoro-hexadeciloxi)propil-cidofovir (16-F-HDP-CDV) **49** y 3-(16-fluoro-hexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA **50** (16-F-HDP-(S)-HPMPA). En resumen, con referencia al Esquema 7, se hace reaccionar el reactivo de Grignard preparado a partir de 1-bromo-4-fluorobutano y magnesio con 12-bromododecanol **44**, obteniéndose 16-fluorohexadecanol **45**. La reacción de **45** con cloruro de metanosulfonilo seguida de la reacción con 1,3-propanodiol proporciona 16-fluorohexadeciloxi-1-propanol **46**. El acoplamiento de **46** con cidofovir cíclico o (S)-HPMPA cíclico como se describe, en general, en el Ejemplo 2 (etapa a), proporciona los ésteres cíclicos (**47** y **48**, respectivamente), que luego se pueden convertir en los compuestos deseados (**49** y **50**, respectivamente) usando el método general expuesto en el Ejemplo 2 (etapa b).
- 10

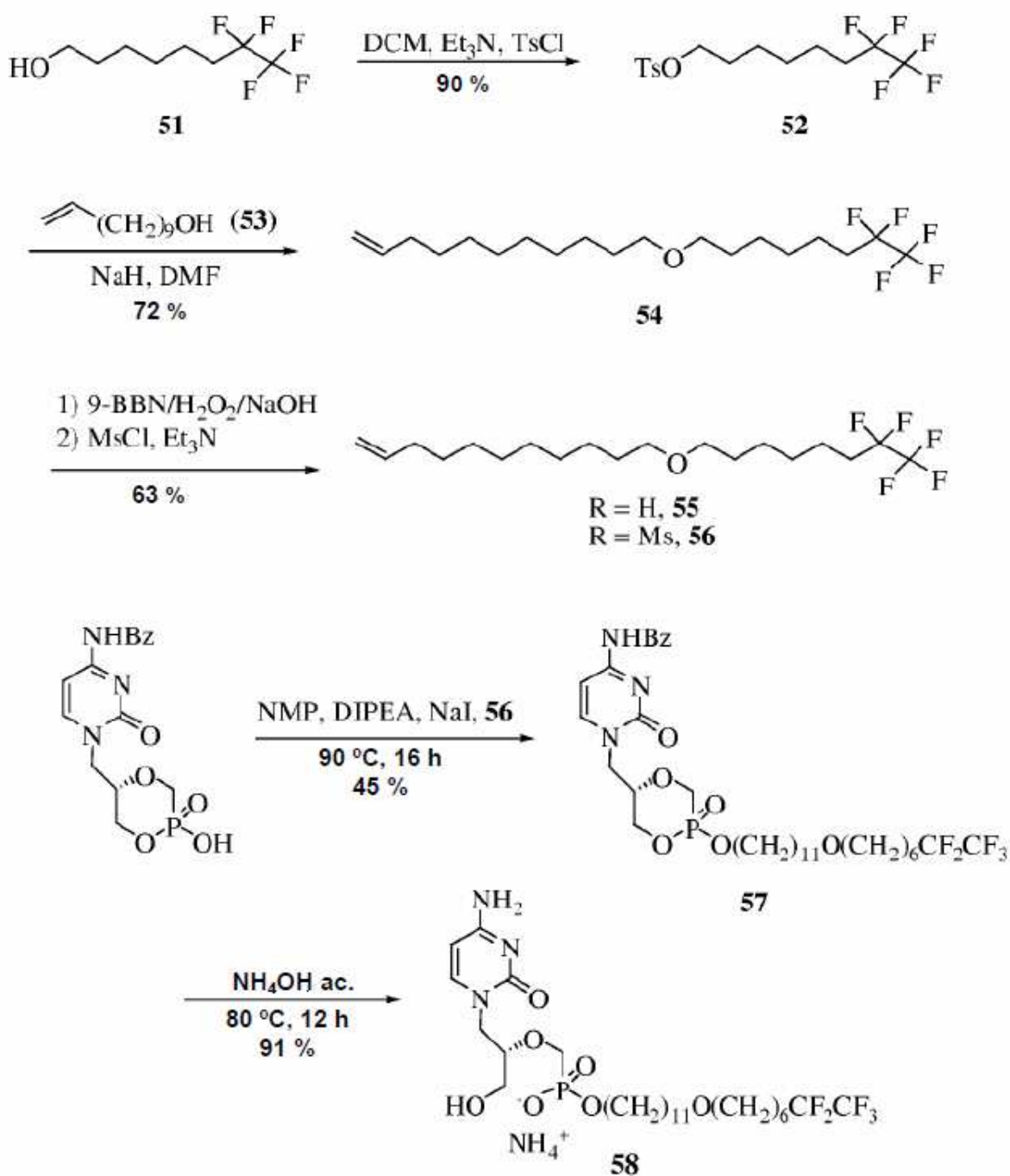


Reactivos: a) Mg/1-bromo-4-fluorobutano, Li₂CuCl₄, THF; b) cloruro de metanosulfonilo, piridina; c) 1,3-propanodiol, NaH, *N,N*-DMF; d) cCDV o cHPMPA, DIAD, PPh₃, *N,N*-DMF; e) NaOH 1 M

Esquema 7

Ejemplo 9. Preparación de alcoxilalquilésteres pentafluorados terminales de fosfonatos nucleosídicos acíclicos

- 5 En el Esquema 8, se ilustra un procedimiento general de preparación de alcoxilalquilésteres pentafluorados terminales de fosfonatos nucleosídicos acíclicos.



Esquema 8

7,7,8,8,8-Pentafluoro-octil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico (**52**). A un RBF de 250 ml secado con una llama limpia bajo una corriente de N_2 , se añadieron 11,8 g (53,6 mmol) de **51** disponible en el mercado, que después se disolvió en 100 ml de DCM seco. A esto, se añadieron 11,2 ml (80,4 mmol) de trietilamina y se enfrió el matraz en un baño de hielo. A esto, se añadieron lentamente 11,3 g (59 mmol) de TsCl, seguidos de 62 mg (0,50 mmol) de DMAP. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, tras lo que se diluyó con 100 ml de DCM y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 , H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante Combiflash (columna de sílice de 120 g) con hexano/acetato de etilo como disolventes, proporcionando 18 g (90 %) del producto diana **52** en forma de un aceite incoloro.

11-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octiloxi)-undec-1-eno (**54**). A un RBF de 1 l secado con una llama limpia bajo una corriente de N_2 , se añadieron 100 ml de DMF seca y 20 ml (96 mmol) de **53** disponible en el mercado. Se añadieron 2,3 g

- (57,6 mmol) de NaH a la reacción y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se disolvieron 18 g (48 mmol) de **52** en 50 ml de DMF, y se añadió lentamente a la mezcla de reacción anterior. Una vez completada la adición, se continuó la agitación durante 2 h a temperatura ambiente y a 80 °C durante 2 h. Entonces, se enfrió la reacción en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. A continuación, se añadieron 300 ml de agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM (4 veces). Se lavaron las capas de DCM combinadas con H₂O (3 veces), salmuera (1 vez), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío. Después, se purificó el residuo usando Combiflash (columna de sílice de 120 g) con hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 12,86 g (72 %) del producto diana **54** en forma de un aceite incoloro.
- 11-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octiloxi)-undecan-1-ol (**55**). En un RBF de 1 l secado con una llama limpia bajo una corriente de N₂, se introdujeron 12,86 g (34,48 mmol) de **54**. A esto, se añadieron 172 ml (86,2 mmol) de 9-BBN (0,5 M en THF). Se agitó la reacción durante 3 h. A continuación, se añadieron 23 ml de H₂O₂ al 30 % gota a gota a la mezcla de reacción, seguidos de 49 ml de NaOH ac. al 15 % y se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 3 h. Después, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el THF, y se diluyó el residuo con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Después, el residuo se purificó usando Combiflash (columna de sílice de 120 g) con hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 10,15 g (76 %) del compuesto **55** en forma de un sólido blanco.
- 11-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octiloxi)-undeciléster de ácido metanosulfónico (**56**). A un RBF de 250 ml secado con una llama limpia bajo una corriente de N₂, se añadieron 10,10 g (26 mmol) de **55**. A esto, se añadieron 100 ml de DCM y 5,5 ml (39 mmol) de Et₃N. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de agua con hielo, y se añadieron 2,3 ml (29 mmol) de MsCl, y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, se diluyó la reacción con 200 ml de DCM y se lavó sucesivamente con solución ac. sat. de NaHCO₃ (1 vez), H₂O (2 veces), salmuera (1 vez), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Después, se purificó el residuo usando Combiflash (columna de sílice de 120 g) con hexano/acetato de etilo como eluyente, proporcionando 10,15 g (84 %) del producto diana **56** en forma de un sólido blanco.
- 11-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octiloxi)-undecil-N⁴-benzoil-cidofovir cíclico (**57**). En un RBF de 250 ml secado con una llama limpia bajo una corriente de N₂, se introdujeron 2,0 g (5,45 mmol) de c-CDV protegido con benzoilo seguido de 40 ml de NMP seco, y se agitó la mezcla hasta que la solución se volvió transparente. A esto, se le añadieron después 2,9 ml (16,35 mmol) de DIPEA y 10,15 g (21,7 mmol) de **56**, seguidos de 1,3 g (11 mmol) de NaI. Entonces, se agitó la mezcla de reacción a 90 °C por 16 h. Se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó usando Combiflash (columna de sílice de 120 g) con CHCl₃/MeOH como eluyente, proporcionando 1,8 g (45 %) del producto diana **57** en forma de un sólido amarillo.
- 11-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octiloxi)-undecil-cidofovir, sal de amonio (**58**). Se dispusieron 10,8 g (2,44 mmol) de **57** en un tubo, y se añadieron 40 ml de NH₄OH y se cerró el tubo herméticamente. Entonces, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C en el tubo cerrado herméticamente durante 12 h. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente, tras lo que se evaporó el NH₄OH al vacío, y se disolvió el residuo en 10 ml de H₂O y se liofilizó. Se lavó el sólido amarillo blanquecino con acetona (6 veces) y se filtró bajo succión. Se secaron los sólidos en alto vacío durante 16 h, proporcionando 1,46 g (91 %) del producto diana **58** en forma de un sólido amarillo blanquecino en forma de sal de amonio. RMN de ¹H, RMN de ³¹P, RMN de ¹⁹F, el análisis elemental y los datos LRMS coincidieron con la estructura del producto diana **58**.
- Ejemplo 10. Evaluación de la actividad antiviral de los análogos de metilalcoxilquilo de penúltima cadena ramificada de cidofovir (CDV) y 9-(S)-(3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil)-adenina-((S)-HPMPA) contra el virus vacuna y el virus de la viruela *in vitro*
- Preparación de la mezcla de virus.** Las mezclas madre de la cepa Copenhague del virus vacuna y de la cepa Brighton del virus de la viruela se obtuvieron de John Huggins del Instituto de Investigación Médica para las Enfermedades Infecciosas del Ejército EE.UU., Frederick, Maryland. Dichas mezclas se prepararon en células Vero y se diluyeron 1:50, proporcionando reservas de trabajo.
- Ensayo de reducción de placas para la eficacia.** Dos días antes de su uso, se sembraron las células HFF en placas de seis pocillos y se incubaron a 37 °C con CO₂ al 10 % y humedad del 90 %. El día del ensayo, se prepararon los fármacos al doble de la concentración deseada en 2 x medio esencial mínimo (MEM) que contenía suero bovino fetal al 5 % (FBS) y antibióticos, y se diluyeron en serie 1:5 en 2 x MEM, proporcionando seis concentraciones de fármaco. La concentración de partida inicial normalmente era de 200 μM y varió hasta 0,06 μM. Se diluyó el virus de uso en MEM que contenía FBS al 10 % a una concentración deseada que daría de 20 a 30 placas por pocillo. A continuación, se aspiró el medio de los pocillos, y se añadieron 0,2 ml de virus a cada pocillo por triplicado, añadiéndose 0,2 ml de medio a los pocillos de toxicidad del fármaco. Se incubaron las placas durante 1 h con agitación cada 15 min. Tras el período de incubación, se añadió una cantidad igual de agarosa al 1 % a un volumen igual de cada dilución de fármaco. Esto dio concentraciones finales de fármacos que partían de 100 μM y finalizaban con 0,03 μM, y una concentración de superposición de agarosa final del 0,5 %. Se añadió la mezcla de agarosa-fármaco a cada pocillo en volúmenes de 2 ml, y se incubaron las placas durante 3 días, tras lo que se

tiñeron las células con una solución de rojo neutro al 1,5 %. Tras un período de incubación de 5 a 6 h, se aspiró la mancha y se contaron las placas usando un estereomicroscopio a un aumento de 10 veces. Se usó el programa informático MacSynergy II, versión 1, para calcular la concentración eficaz al 50 % (CE₅₀). Los resultados se exponen en las Tablas 3 y 4.

5 **Ensayo de captación de rojo neutro para la toxicidad.** Veinticuatro horas antes del ensayo, se sembraron células HFF en placas de 96 pocillos a una concentración de $2,5 \times 10^5$ por ml. Tras 24 h, se aspiró el medio y se añadieron 125 μ l de fármaco a la primera fila de pocillos, y después se diluyeron en serie 1:5 usando el sistema de tratamiento de líquidos Beckman BioMek. Tras la adición del fármaco, se incubaron las placas durante 7 días en un incubador de CO₂ a 37 °C. En ese momento, se aspiró el medio con el fármaco y se añadieron 200 μ l de rojo neutro al 0,01 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS)/pocillo y se incubó durante 1 h. Se aspiró el colorante, y se lavaron las células con PBS usando un lavador de placas Nunc. Una vez retirado el PBS, se añadieron 200 μ l de etanol al 50 %-ácido acético glacial al 1 % (en H₂O)/pocillo. Se dispusieron las placas en un agitador rotatorio durante 15 min, y se leyeron las densidades ópticas a 540 nm en un lector de placas Bio-tek. Los resultados se exponen en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Actividad de los análogos de metilalcoxilquilo de penúltima cadena ramificada de CDV contra el virus vacuna y el virus de la viruela en células HFF

Compuesto	CC ₅₀ (μ M)	Virus vacuna Copenhagen		Virus de la viruela Brighton	
		CE ₅₀ (μ M)	IS ^a	CE ₅₀ (μ M)	IS ^a
CDV	>317 \pm 0	19 \pm 9,9	>17	31 \pm 1,7	>10
HDP-CDV	94	0,2	470	0,2	470
15M-HDP-CDV	15,2 \pm 5,5	0,10	152	0,34	45
14M-PDP-CDV	18 \pm 1,1	0,14	129	0,13	139
13M-TDP-CDV	41 \pm 2	0,13	315	0,20	205
12M-TrDP-CDV	44 \pm 5,4	0,70	63	0,90	49
17M-ODE-CDV	15 \pm 4	0,032	469	0,05	300

^aIS (Índice de selectividad) = CC₅₀/CE₅₀
 Abreviaturas: CDV, cidofovir; HDP-CDV, hexadeciloxipropil-CDV; 17M-ODE-CDV, 17-metil-octadeciloxietil-cidofovir; 15M-HDP-CDV, 15-metil-hexadeciloxipropil-cidofovir; 14M-PDP-CDV, 14-metil-pentadeciloxipropil-cidofovir; 13M-TDP-CDV, 13-metil-tetradeciloxipropil-cidofovir; 12M-TrDP-CDV, 12-metil-trideciloxipropil-cidofovir

20 Tabla 4. Actividad de los análogos de metilalcoxilquilo de penúltima cadena ramificada de (S)-HPMPA contra el virus vacuna y el virus de la viruela en células HFF

Compuesto	CC ₅₀ (μ M)	Virus vacuna Copenhagen		Virus de la viruela Brighton	
		CE ₅₀ (μ M)	IS ^a	CE ₅₀ (μ M)	IS ^a
CDV	>317	19,4	>16	38,1	>8,3
HDP-(S)-HPMPA	31,8	0,010	3,180	0,018	1767
15M-HDP-(S)-HPMPA	27,5	0,012	2,292	0,052	529
ODE-(S)-HPMPA	2,1	0,008	263	0,012	175
17M-ODE-(S)-HPMPA	0,8	0,009	89	0,011	73

^aIS (Índice de selectividad) = CC₅₀/CE₅₀
 Abreviaturas: CDV, cidofovir; (S)-HPMPA, 9-(S)-(3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil)-adenina; HDP-, hexadeciloxipropilo; ODE-, octadeciloxipropilo; 15M-HDP-, 15-metil-hexadeciloxipropil-; 17M-ODE-, 17-metil-octadeciloxietil-

Ejemplo 11. Evaluación de la actividad antiviral de los análogos de metilalcoxialquilo de penúltima cadena ramificada de CDV y (S)-HPMPA contra el virus de viruela de ratón *in vitro*

5 **Células y virus.** Se cultivaron células BS-C-1 (ATCC CCL 26) en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía el clon III del suero bovino fetal al 10 % (Hyclone, Logan, UT), L-glutamina 2 mM (GIBCO, Grand Island, NY), 100 U/ml de penicilina (GIBCO) y 100 µg/ml de estreptomycin (GIBCO). Se propagó un aislado de placa purificado de la cepa MOS de ECTV (ATCC VR-1374) designado MOS-3-P2 en una línea de células de riñón de mono verde africano, BS-C-1. El virus se purificó a través de un colchón de sacarosa. Se diluyeron en serie las suspensiones de virus en PBS + suero al 1 %, se absorbieron a las monocapas durante 1 hora a 37 °C, y se cubrieron con una suspensión de carboximetilcelulosa al 1 % en DMEM + clon fetal III al 5 %. Tras 4 días a 37 °C, se visualizaron las placas de virus y se inactivaron los virus mediante la adición a cada pocillo de 0,5 ml de una solución de cristal violeta al 0,3 %/formalina al 10 %.

15 **Ensayo de reducción de placas.** Se sembraron células CV1 en pocillos de una placa de conglomerado de 24 pocillos. Se infectó cada monocapa con 75 unidades formadoras de placas (UFP) de virus indicador en 0,1 ml de DMEM + el clon fetal III al 5 % durante 60 minutos a 37 °C. Se retiró el medio por aspiración, y se añadió medio de cubrimiento de virus convencional que no contenían ningún fármaco o el fármaco de ensayo a concentraciones que variaban de 0,05 a 50 µM. Se incubaron las placas a 37 °C durante 3-4 días para el ECTV y durante 2 días para VACV-WR, se tiñeron las monocapas y se contaron las placas usando un microscopio estereoscópico. Se calculó la concentración CE₅₀ para cada fármaco. Los resultados se exponen en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad de los análogos de metilalcoxialquilo de penúltima cadena ramificada de CDV y (S)-HPMPA contra el virus de viruela de ratón *in vitro*

Compuesto	CC ₅₀ (µM)	Virus de viruela de ratón	
		CE ₅₀ (µM)	IS
12M-TrDP-CDV	82	0,94	57
13M-TDP-CDV	82	0,40	161
14M-PDP-CDV	38	0,17	137
HDP-CDV	10	0,14	42
15M-HDP-CDV	18	0,04	391
17M-ODE-CDV	7,5	0,08	54
HDE-HPMPA	2,5	0,05	50
15M-HDE-HPMPA	43	0,012	3,588

Las abreviaturas son como las expuestas en las Tablas 3 y 4

25 **Ejemplo 12. Actividad de 15M-HDP-(S)-HPMPA oral en la infección por el virus de la viruela de ratón letal**

30 Evaluación del fármaco *in vivo*: ratones A/Ncr recibieron por inyección un cóctel anestésico (ketamina a 90 mg/kg/xilacina a 10 mg/kg), se mantuvieron a 45 ° respecto de la vertical en una plataforma de intubación, y se inocularon 5 µl de suspensión de virus en cada fosa nasal para una dosis de exposición total de 140 UFP (~280 x DL50). Aproximadamente 2,5 min después de la inoculación del virus, los ratones fueron devueltos a su jaula. Cuatro horas después de la exposición a ECTV, se trataron los grupos de ratones mediante alimentación por sonda con 0,1 ml de agua estéril, agua destilada sola o agua que contenía el compuesto de ensayo. Este tratamiento se repitió los días 1, 2, 3 y 4 para un total de cinco dosis. Se observaron los ratones durante 21 días en cuanto a los signos clínicos de la enfermedad (morbilidad) y la mortalidad. Los resultados se exponen en la Tabla 6.

35 Tabla 6. Actividad de HDP-(S)-HPMPA, HDP-CDV y análogos de metilo de penúltima cadena ramificada por vía oral contra la infección por el virus de la viruela de ratón letal *in vivo*

Tratamiento	Dosis diaria, mg/kg	Mortalidad	DMM
Control de vehículo	-	5/5	7,6
HDP-(S)-HPMPA	2,5	5/5	9,4
HDP-(S)-HPMPA	5,0	1/5	11
HDP-(S)-HPMPA	10,0	0/5	-
15M-HDP-(S)-HPMPA	2,5	3/5	14,3

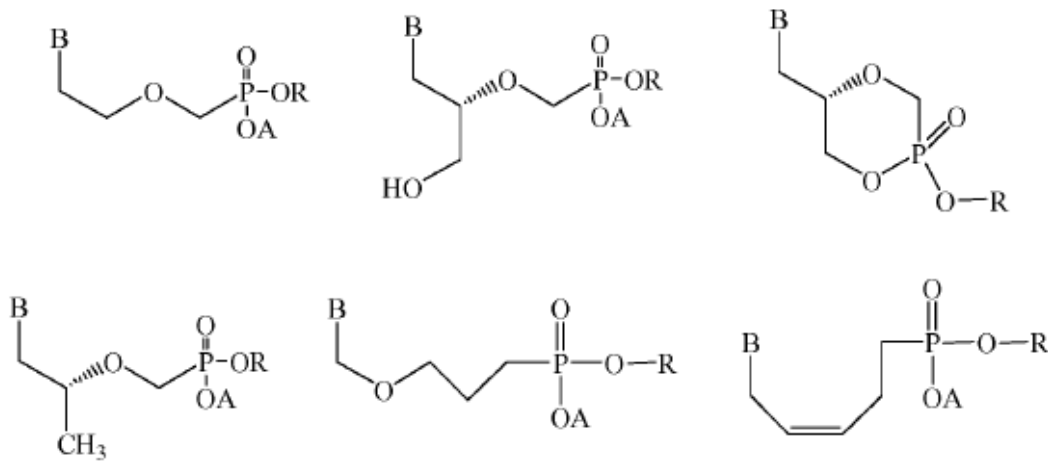
15M-HDP-(S)-HPMPA	5,0	0/5	-
15M-HDP-(S)-HPMPA	10,0	0/5	-
HDP-CDV	2,5	2/5	13
HDP-CDV	5,0	0/5	-
HDP-CDV	10,0	0/5	-
13M-TDP-CDV	2,5	4/5	9,3
13M-TDP-CDV	5,0	0/5	-
13M-TDP-CDV	10,0	0/5	-
14M-PDP-CDV	2,5	1/5	14
14M-PDP-CDV	5,0	0/5	-
14M-PDP-CDV	10,0	0/5	-
Abreviaturas: HDP, hexadeciloxipropilo; 15M-HDP, 15-metil-hexadeciloxipropilo; 13M-TDP, 13-metil-tetradeciloxipropilo; 14M-PDP, 14-metil-pentadeciloxipropilo. El fármaco se administró por vía oral 4 h después de la infección diariamente durante 5 días. DMM, Día medio de la muerte.			

Ejemplo 13. Ensayo de estabilidad metabólica con fracciones S9 hepáticas

- 5 Se incubaron los compuestos diana en fracciones S9 hepáticas agrupadas de hígado de mono y de ser humano (adquiridas en el mercado) a 37 °C. La muestra de control (inactivada de inmediato) se usó para determinar la respuesta en el punto temporal cero. La relación entre la respuesta de las muestras incubadas y el punto temporal
- 10 cero indicó el % de compuesto precursor restante. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron en serie con tampón a una concentración adecuada para el ensayo (1 a 10 µM). Se usó una parte de una dilución a alta concentración (~500 mM) para determinar las condiciones de LC-MS/MS para el análisis (polaridad de ionización, transición de SRM, energía de colisión). Se incluyó 7-etoxicumarina como un control. Se incluyeron controles
- 15 negativos (sin S9) para comprobar la estabilidad de los compuestos de ensayo en las condiciones de incubación. Todos los ensayos se realizaron por triplicado y se indicó el % de compuesto precursor restante. Las incubaciones se realizaron en general en placas de microtitulación con una concentración de proteína de 3 mg/ml y una concentración de compuesto de 1 µM. Las reacciones se muestrearon en los puntos de tiempo especificados y se detuvieron mediante la adición de una solución fría de acetonitrilo/agua. Se centrifugaron las placas inactivadas y se analizaron posteriormente por gradiente rápido de LC-MS/MS. Los resultados se exponen en la Figura 3.

REIVINDICACIONES

1. Un fosfonato nucleosídico seleccionado del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras.



5

en las que

10 R se selecciona del grupo que consiste en $-R_1-O-R_2$, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1 a C_{11} opcionalmente sustituido y R_2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_6 a C_{17} o un grupo alqueno C_6 a C_{17} ;

en las que

15 dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más grupos alquilo, para proporcionar un grupo alquilo de cadena ramificada, grupo alquilo que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, y/o dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} está sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

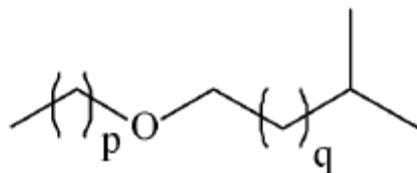
20 con la condición de que dicho grupo alquilo C_6 a C_{17} incluya uno o más de dichos sustituyentes en la última o la penúltima posiciones del grupo alquilo, o esté ramificado en la última o la penúltima posiciones; y

en las que

25 dicho grupo alqueno C_6 a C_{17} está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, un grupo cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y además en donde dicho grupo alqueno C_6 a C_{17} contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo al menos un doble enlace terminal;

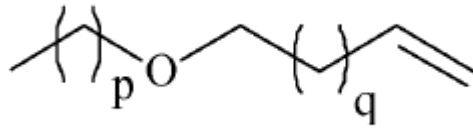
30 B se selecciona entre una base púrica o una base pirimidínica; y A es un contraión seleccionado del grupo que consiste en H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , tetraalquilamonio y otras sales de amina terciaria incluyendo trietilamina.

2. El fosfonato de la reivindicación 1, en el que R se selecciona del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:

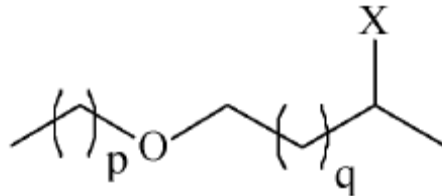


35

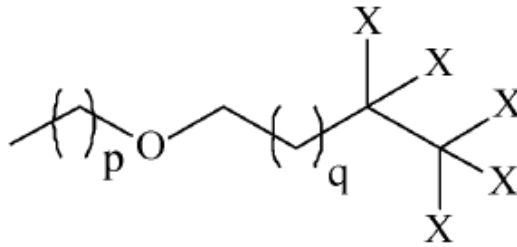
o



o



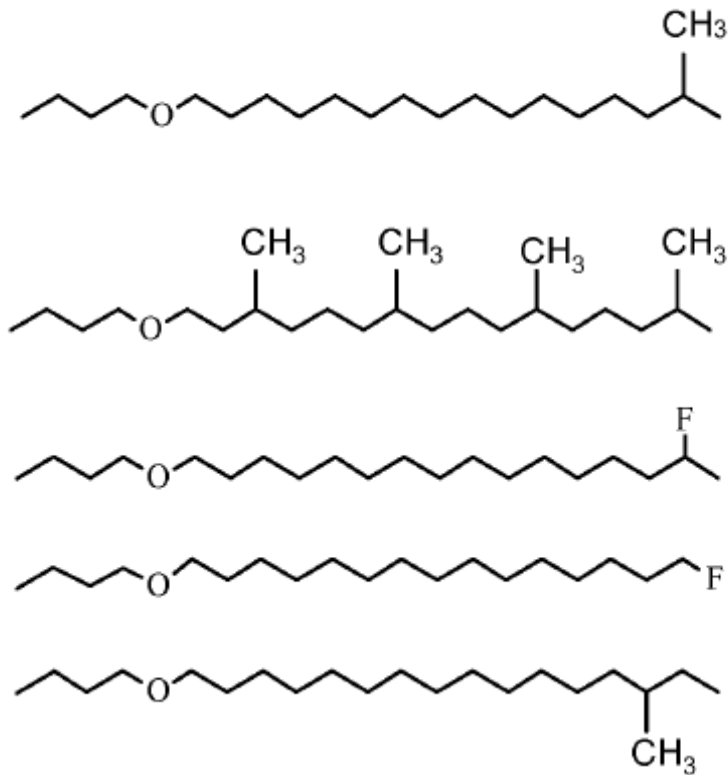
o

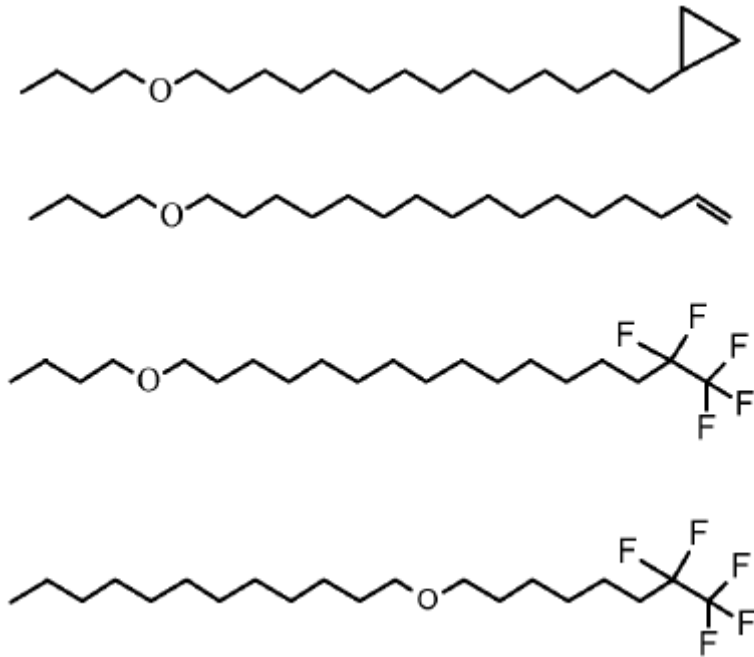


5

en las que cada p se selecciona de 1 a 11, y cada q se selecciona de 3 a 14, y cada X se selecciona independientemente entre un halógeno.

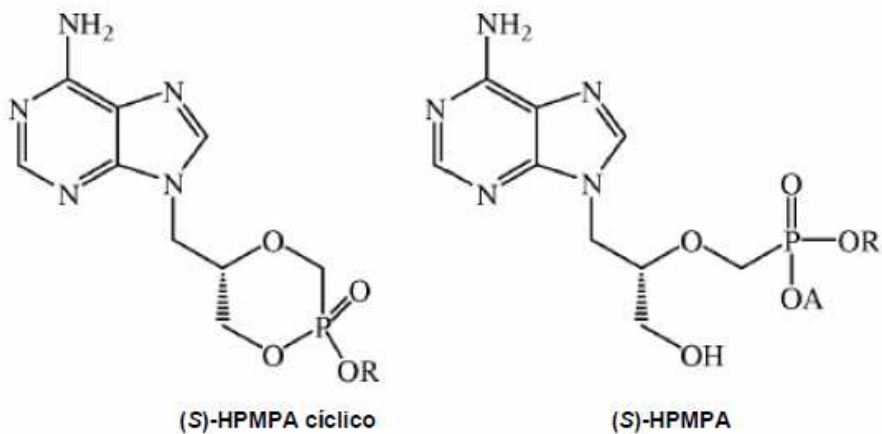
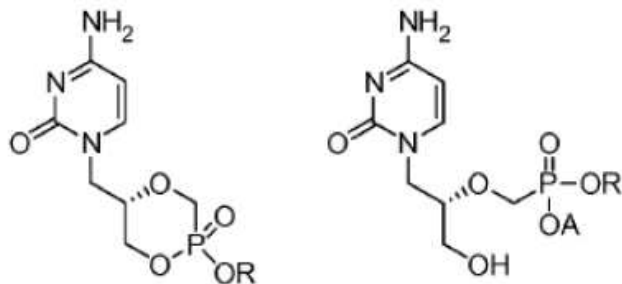
10 3. El fosfonato de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R se selecciona del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:





4. El fosfonato nucleosídico de la reivindicación 1, en el que R se selecciona para evitar o reducir la degradación metabólica del fosfonato proporcionando un grupo de bloqueo para ralentizar la ω -oxidación.

5. El fosfonato nucleosídico de la reivindicación 1, en el que dicho fosfonato se selecciona del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:



6. Un fosfonato nucleosídico de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en: 3-(12-metiltridecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(13-metiltetradecilo)propil-cidofovir cíclico, 3-(14-metilpentadecilo)propil-

5 cidofovir cíclico, 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-cidofovir cíclico, 3-(15-metilhexadeciloxi)propil-cidofovir cíclico, 3-(15-metilhexadeciloxi)etil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(15-metilhexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA cíclico, 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(12-metiltrideciloxi)propil-cidofovir, 3-(13-metiltetradeciloxi)propil-cidofovir, 3-(14-metilpentadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(15-metilhexadeciloxi)propil-cidofovir, sal de sodio, 3-(15-metilhexadeciloxi)propil-cidofovir, sal de amonio, 2-(17-metiloctadeciloxi)etil-cidofovir, 2-(15-metilhexadeciloxi)etil-cidofovir, 3-(fitaniloxi)propil-cidofovir, 3-(15-metilhexadeciloxi)etil-(S)-HPMPA, 2-(17-metil-octadeciloxi)etil-(S)-HPMPA, 3-(hex-dec-15-eniloxi)propil-cidofovir, amonio, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir cíclico, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA, 3-(15-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA cíclico, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-cidofovir, 3-(16-fluoro-hexadeciloxi)propil-cidofovir cíclico, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA, 3-(16-fluorohexadeciloxi)propil-(S)-HPMPA cíclico y 11-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octiloxi)-undecil-cidofovir, sal de amonio.

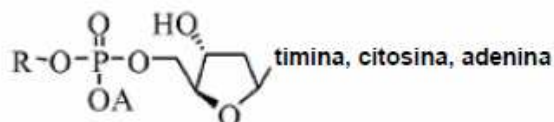
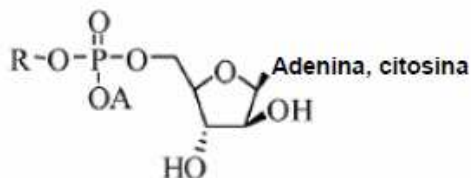
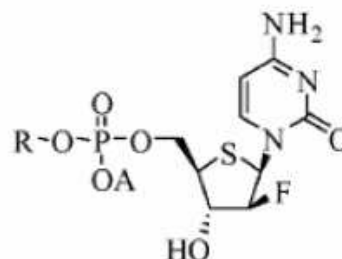
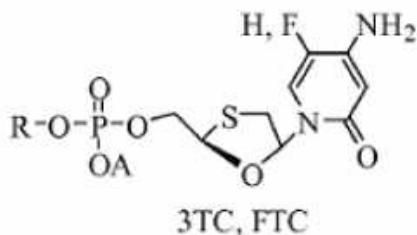
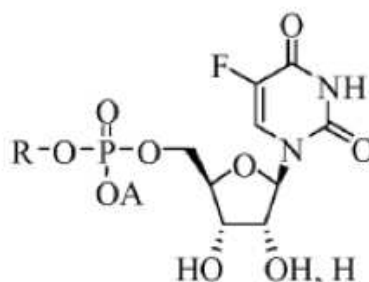
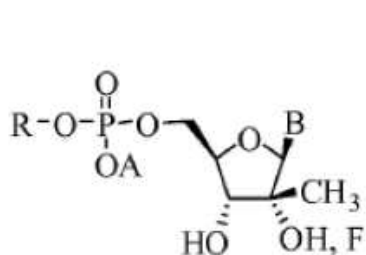
7. El fosfonato nucleosídico de la reivindicación 1, estando dicho fosfonato seleccionado de un agente antiviral o un agente antineoplásico.

8. El fosfonato nucleosídico de la reivindicación 7, en el que dicho agente antiviral es un derivado de adefovir, cidofovir, cidofovir cíclico, tenofovir, fosfometioxetilguanina o HPMPA.

9. Una composición farmacéutica que comprende un fosfonato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un fosfonato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una infección viral.

11. Un fosfonato nucleosídico seleccionado del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:



beta-L-nucleósidos, en los que

R se selecciona del grupo que consiste en -R₁-O-R₂, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁ a C₁₁ opcionalmente sustituido y R₂ se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C₆ a C₁₇ o un grupo alquenilo C₆ a C₁₇;

35

en las que

dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más grupos alquilo, para proporcionar un grupo alquilo de cadena ramificada, grupo alquilo que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, y/o dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

con la condición de que dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ incluya uno o más de dichos sustituyentes en la última o la penúltima posiciones del grupo alquilo, o esté ramificado en la última o la penúltima posiciones; y

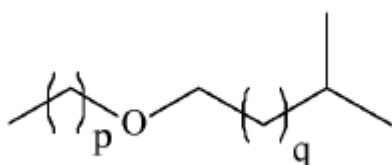
en las que

dicho grupo alqueno C₆ a C₁₇ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, un grupo cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I; y además en las que dicho grupo alqueno C₆ a C₁₇ contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo al menos un doble enlace terminal;

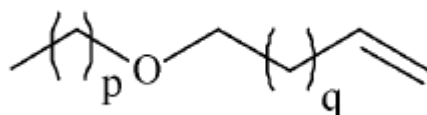
B se selecciona entre un base púrica o una base pirimidínica; y

A es un contraión seleccionado del grupo que consiste en H⁺, Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, tetraalquilamonio y otras sales de amina terciaria incluyendo trietilamina.

12. El fosfato de la reivindicación 11, en el que R se selecciona del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:

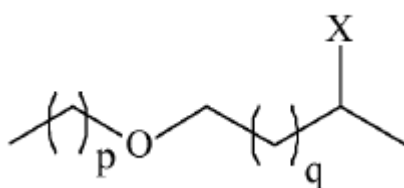


o

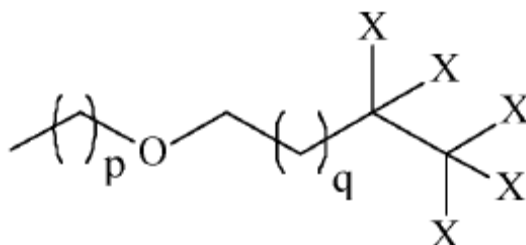


25

o

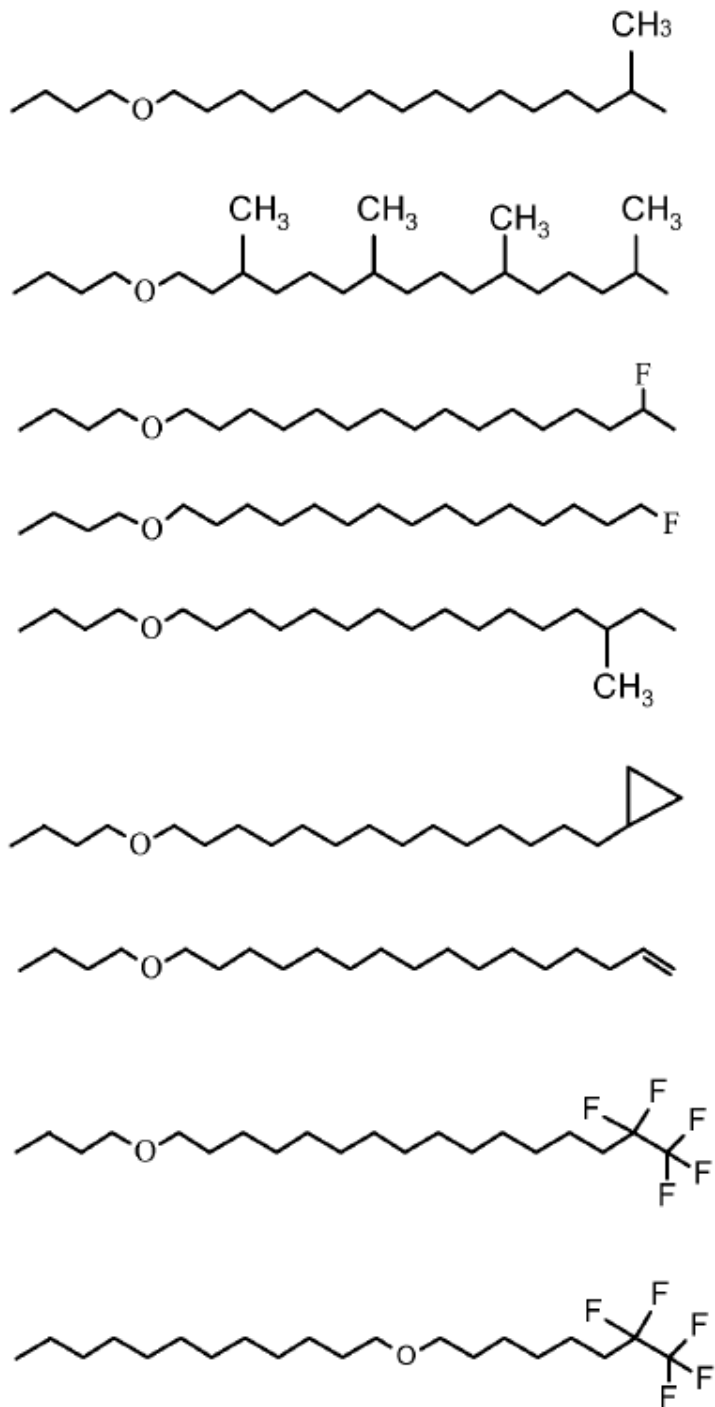


o



30 en las que cada p se selecciona independientemente de 1 a 11 y cada q se selecciona independientemente de 3 a 14, y X se selecciona independientemente entre un halógeno.

13. El fosfato de la reivindicación 11, en el que R se selecciona del grupo de compuestos que tienen las siguientes estructuras:



14. El fosfato nucleosídico de la reivindicación 11, en el que R se selecciona para evitar o reducir la degradación metabólica del fosfonato proporcionando un grupo de bloqueo para ralentizar la ω -oxidación.
15. El fosfato nucleosídico de la reivindicación 11, en el que dicho fosfato se selecciona entre un agente antiviral o un agente antineoplásico.
16. El fosfato nucleosídico de la reivindicación 15, en el que dicho agente antiviral es un derivado de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aciclovir, ganciclovir, AZT, ddl, ddA, d4T, ddC, 3TC, FTC, 2'-C-metil-adenosina, 2'-C-metilguanosa, 7-desaza-2'-metil-adenosina, 2'-C-metil-citosina, DAPD, L-FMAU, entecavir, telbivudina y diversos β -L-2'-desoxinucleósidos seleccionados entre β -L-2'-desoxicitidina, β -L-2'-desoxiadenina y β -L-2'-desoxitimidina.

15

17. El fosfato nucleosídico de la reivindicación 15, en el que dicho agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (gemcitabina), (E)-2'-desoxi-2'-fluorometilen-citidina (FMdC) o 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-P-D-arabinosil)citosina (4'-tio-FAC), Ara-C, Ara-G, 5-fluorouridina, 5-fluoro-desoxiuridina, (R)-desoxicoformicina y fludarabina.

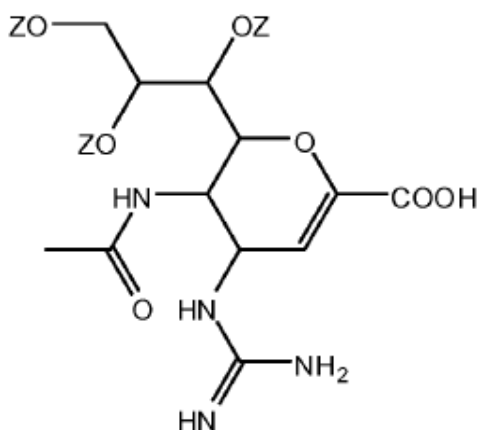
5 18. Una composición farmacéutica que comprende un fosfato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 19. Un fosfato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 para su uso en un método de tratamiento de una infección viral.

20. Un fosfato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 para su uso en un método de tratamiento de un neoplasma en crecimiento.

15 21. Un fosfato nucleosídico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 para su uso en un método de modulación de la proliferación celular.

22. El éster de fosfato del compuesto antiviral zanamivir que tiene la siguiente estructura:



20 en la que

cada Z se selecciona del grupo que consiste en -P(O)(OR)(OA);

25 en la que

R se selecciona del grupo que consiste en -R₁-O-R₂, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁ a C₁₁ opcionalmente sustituido y R₂ se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C₆ a C₁₇ o un grupo alqueno C₆ a C₁₇;

30 en la que

dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más grupos alquilo para proporcionar un grupo alquilo de cadena ramificada, grupo alquilo que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, y/o dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ está sustituido con uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

35 con la condición de que dicho grupo alquilo C₆ a C₁₇ incluya uno o más de dichos sustituyentes en la última o la penúltima posiciones del grupo alquilo, o esté ramificado en la última o la penúltima posiciones; y

40 en la que

dicho grupo alqueno C₆ a C₁₇ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, un grupo cicloalquilo, incluyendo ciclopropilo y/o uno o más halógenos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I; y además en donde dicho grupo alqueno C₆ a C₁₇ contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo al menos un doble enlace terminal; y

45

en la que

A es un contraión seleccionado del grupo que consiste en H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , tetraalquilamonio y otras sales de amina terciaria incluyendo trietilamina.

5

FIGURA 1

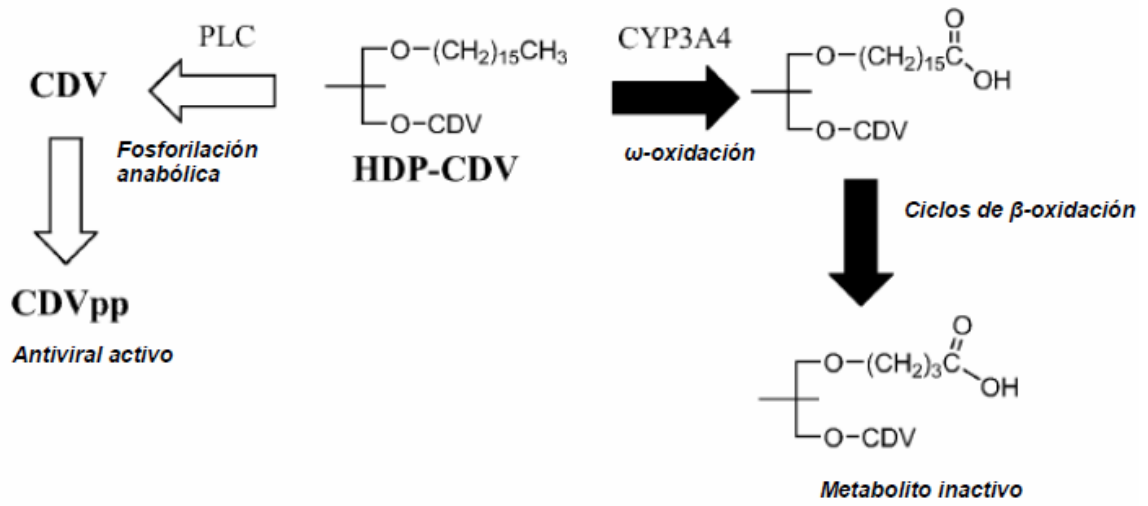
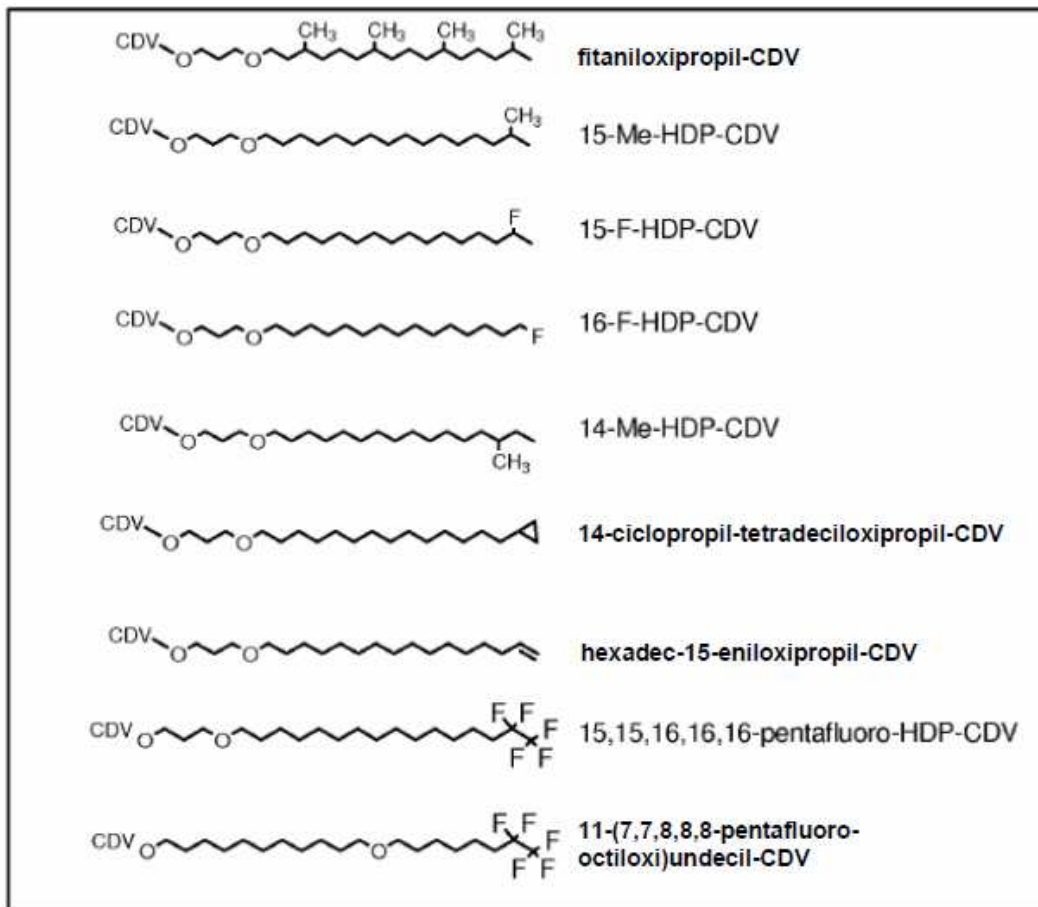


FIGURA 2



Hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) - *no estable metabólicamente*

Ejemplos de ésteres de cidofovir estables metabólicamente



Cabe señalar que se puede aplicar la misma estrategia a otros fosfonatos nucleosídicos tales como HPMPA, HPMPA cíclico, CDV cíclico, tenofovir, PMEG, PPen-G, así como alcoxilalquilésteres de fosfato nucleosídicos

FIGURA 3

