

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 582**

51 Int. Cl.:

C07H 19/073 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2006 PCT/US2006/037470**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2007 WO07038507**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2006 E 06825120 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1937825**

54 Título: **4'-Nucleósidos modificados como agentes antivirales**

30 Prioridad:

26.09.2005 US 720388 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
303A College Road East
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**DU, JINFA;
FURMAN, PHILLIP y
SOFIA, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 617 582 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

4'-Nucleósidos modificados como agentes antivirales

5 Esta solicitud se presenta el 26 de septiembre de 2006, como una solicitud de patente internacional PCT en nombre de PHARMASSET, INC. una corporación nacional de Estados Unidos, solicitante en todos los países excepto los EE.UU., y Jinfa Du, Phillip Forman, y Michael Sofia, todos ellos ciudadanos de los EE.UU., solicitantes de la designación de los EE.UU. solamente. Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 60/720.388, presentada el 26 de septiembre de 2005.

10

Campo de la invención

15 Esta invención está en el área de la química farmacéutica, y es, en particular, un compuesto, y composiciones para su uso en el tratamiento de un hospedador infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (denominado en lo sucesivo "VIH"), virus de la hepatitis B (denominado en lo sucesivo "VHB") o ambos VIH y VHB que comprende una cantidad eficaz de un β -D- y β -L-4'-C-sustituido-3'-fluoro- y 3'-azido-3'-desoxinucleósido o una farmacéuticamente sal aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

20

En 1981, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se identificó como una enfermedad que compromete gravemente el sistema inmunitario humano que casi sin excepción conduce a la muerte. En 1983, la causa etiológica del SIDA se determinó que era el VIH.

25 En 1985, se describió que el nucleósido sintético 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) inhibe la replicación del VIH. Desde entonces, una serie de otros nucleósidos sintéticos, incluyendo 2',3'-didesoxiinosina (DDI), 2',3'-didesoxicitidina (DDC) y 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T) han demostrado ser eficaces contra el VIH. Después de la fosforilación celular en el 5'-trifosfato por las quinasas celulares, estos nucleósidos sintéticos se incorporan en una cadena creciente de ADN viral, causando la terminación de la cadena debido a la ausencia del grupo 3'-hidroxilo. También pueden inhibir la enzima transcriptasa inversa viral.

30

El éxito de diversos nucleósidos sintéticos en la inhibición de la replicación del VIH in vivo o in vitro ha llevado a una serie de investigadores a diseñar y probar nucleósidos en el que se sustituye un heteroátomo del átomo de carbono en la posición 3' del nucleósido (Norbeck et al. 1989, Tetrahedron Letters, 30 (46) 6246, Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 0 337 713 y patente US-5.041.449).

35

La patente US-5.047.407 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º 0 382 526, divulgan una serie de nucleósidos 2'-sustituido-5'-sustituido-1,3-oxatiolano racémicos con actividad antiviral y describe específicamente que la mezcla racémica (aproximadamente de la posición C4') del isómero Cl'-jS de la 2 hidroximetil-5- citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (\pm)-BCH-I 89) tiene aproximadamente la misma actividad contra el VIH que AZT y no tiene toxicidad celular en los niveles ensayados. También se ha observado que (\pm)-BCH-189 inhibe la replicación de aislados del VIH resistentes a AZT in vitro de pacientes que han sido tratados con AZT durante más de 36 semanas. El (-)-enantiómero del isómero de BCH-189, conocido como 3TC, es altamente potente contra el VIH y exhibe poca toxicidad. El (-)-cis-2-hidroximetil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano ("FTC") también tiene una potente actividad anti-VIH (Schinazi et al. 1992 Antimicrob. Agent and Chemotherap, 2423-2431).

40

45

Recientemente, se ha descrito que los nucleósidos sustituidos en 4'-C muestran una potente actividad anti-VIH (Siddiqui, M. A. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 5041-5048; Nomura, M. et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 2901-2908).

50 La síntesis estereoselectiva de los 3'-fluoro- y 3'-azido-4'-metil-2',3'-D-glicero-pentofuranósido-5-fluorouracilos se ha descrito en la literatura (Riehkainen, E., et al., Tetrahedron, 1998, 54, 10161-10166). Además, la síntesis y la actividad anti-VIH de los 4'-azido-3'-hidroxi-nucleósidos y 4'-metoxi-3'-hidroxi-nucleósidos se ha descrito en la literatura (Maag, H., et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 1440-1451)

55 La síntesis estereoselectiva de los 3'-fluoro- y 3'-azido-4'-metil-2',3'-D-glicero-pentofuranósido-5-fluorouracilos se ha descrito en la literatura (Riehkainen, E., et al., Tetrahedron, 1998, 54, 10161-10166). Además, la síntesis y la actividad anti-VIH de los 4'-azido-3'-hidroxi-nucleósidos y 4'-metoxi-3'-hidroxi-nucleósidos se ha descrito en la literatura (Maag, H., et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 1440-1451) y también la de los 4'-etilo, etoxi o hidroxietilo-3'-hidroxil-nucleósidos (Sugmioto I, et al. Chem Bio Med. Letters, 1999, 9, n.º 3 384-388).

60

Otro virus que causa un grave problema de salud humana es el VHB. El VHB es la segunda causa de cáncer humano, después del tabaco. El mecanismo por el que el VHB induce cáncer es desconocido, aunque se postula que puede desencadenar directamente el desarrollo del tumor, o indirectamente desencadenar el desarrollo del tumor a través de inflamación crónica, cirrosis y regeneración celular asociada con la infección.

65

Después de un período de incubación de dos a seis meses en el que el hospedador no es consciente de la

infección, la infección por VHB puede conducir a hepatitis aguda y daño del hígado que causa dolor abdominal, ictericia y niveles sanguíneos elevados de ciertas enzimas. El VHB puede causar hepatitis fulminante, una forma rápidamente progresiva, a menudo fatal de la enfermedad en la que se destruyen secciones masivas del hígado.

- 5 En los países industrializados occidentales, los grupos de alto riesgo para la infección por VHB incluyen aquellos en contacto con portadores del VHB o sus muestras de sangre. La epidemiología del VHB es muy similar a la del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, lo que explica por qué la infección por VHB es común entre pacientes con SIDA o con el complejo relacionado con el SIDA. Sin embargo, el VHB es más contagioso que el VIH.
- 10 FTC y 3TC presentan actividad contra el VHB (Furman et al. 1992 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2686-2692).

15 Se ha desarrollado una vacuna derivada del suero humano para inmunizar a los pacientes contra el VHB. Si bien se ha encontrado que es eficaz, la producción de la vacuna es problemática debido a que el suministro de suero humano de portadores crónicos es limitado y el procedimiento de purificación es largo y costoso. Además, cada lote de vacuna preparado a partir de suero diferente debe ser probado en chimpancés para garantizar la seguridad. Las vacunas también han sido producidas mediante ingeniería genética. Los tratamientos diarios con α -interferón, una proteína genéticamente modificada, también se han mostrado prometedores.

20 A la luz del hecho de que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el complejo relacionado con el SIDA y la infección por el virus de la hepatitis B han alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo y tienen efectos trágicos sobre el paciente infectado, sigue existiendo una gran necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar estas enfermedades y que tengan baja toxicidad para el hospedador.

25 Sumario de la invención

La presente invención divulga compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de un hospedador infectado con el VIH, el VHB, o ambos VIH y VHB, que comprende una cantidad eficaz de un β -D- y β -L-4'-C-sustituido-3'-fluoro-3'-desoxinucleósido descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa estructuras químicas de 4'-nucleósidos modificados como agentes antivirales.

35 La FIG. 2 es un ejemplo ilustrativo no limitativo de la síntesis de 4'-C-etinil-3'-fluorotimidina (**1a**, $R^1 = F$, $R^2 = OH$, $R^3 = \text{etinilo}$) o 4'-C-etinil-3'-azidotimidina (**1a**, $R^1 = N_3$, $R^2 = OH$, $R^3 = \text{etinilo}$).

La FIG. 3 es un ejemplo ilustrativo no limitativo de la síntesis de 4'-C-etinil-3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósidos (**29**, $R^1 = F$) y 3'-azido-2',3'-dideoxinucleósidos (**29**, $R^1 = N_3$).

40 Descripción detallada de la invención

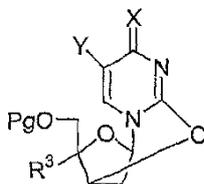
La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 del conjunto de reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

45 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, un medicamento antiviral, una composición para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un hospedador infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana y una composición para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un hospedador infectado con el virus de la hepatitis B, comprendiendo en cada caso el compuesto de la presente invención.

50 Ahora se describen varias realizaciones de la invención en detalle. Tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria y en las reivindicaciones que siguen, el significado de "un", "una" y "el", "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También, tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria y en todas las reivindicaciones que siguen, el significado de "en" incluye "en" y "sobre" a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

55 Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen generalmente sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico donde se utiliza cada término. Algunos de los términos que se utilizan para describir la invención se discuten a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional para el técnico describiendo las composiciones y métodos de la invención y cómo prepararlas y usarlas. Por conveniencia, ciertos términos se pueden destacar, por ejemplo usando
60 letra cursiva y/o comillas. El uso de resaltado no tiene ninguna influencia sobre el alcance y el significado de un término; el alcance y el significado de un término es el mismo, en el mismo contexto, independientemente de si está o no está resaltado. Se apreciará que la misma cosa se puede decir en más de una forma. En consecuencia, se puede utilizar un lenguaje alternativo y sinónimos para uno cualquiera o más de los términos discutidos en la presente memoria, no presuponiendo un significado especial independientemente de si un término se elabora o discute o no en la presente memoria. Se proporcionan sinónimos de ciertos términos. La mención de uno o más
65 sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier lugar en esta memoria descriptiva,

incluyendo ejemplos de cualquiera de los términos discutidos en la presente memoria es solamente ilustrativo y de ninguna manera limita el alcance y el significado de la invención o de cualquier término ilustrado. Del mismo modo, la invención no se limita a las diversas realizaciones dadas en esta memoria descriptiva.



5

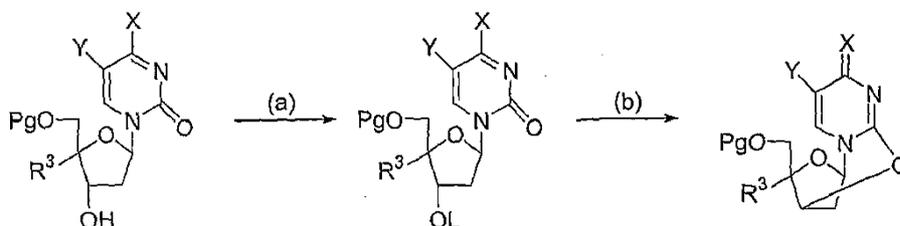
en la que

- 10 X es hidrógeno, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, NHOH, NHOR⁴, NHNH₂, NR⁴NH₂, NHNHR⁴, SH, SR⁴, S(O)R⁴, S(O)₂R⁴, OH, OR⁴, N₃, CN, o CF₃;
 Y es hidrógeno, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, NHOH, NHOR⁴, NHNH₂, NR⁴NH₂, NHNHR⁴, SH, SR⁴, S(O)R⁴, S(O)₂R⁴, OH, OR⁴, N₃, CN, CF₃, hidroximetilo, metilo, etilo opcionalmente sustituido o no sustituido, vinilo opcionalmente sustituido o no sustituido, 2-bromovinilo opcionalmente sustituido o no sustituido, etinilo opcionalmente sustituido o no sustituido;
 15 R³ es F, ciano, azido, etinilo, clorovinilo, fluorovinilsulfona, alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆) sustituido con uno a tres halógenos, alqueno (C₁₋₆) o alquino (C₁₋₆) con la condición de que cuando R¹ es N₃, R³ no es hidroximetilo;
 Pg es un grupo protector de hidroxilo que incluye, pero no se limita a, tritilo, dimetoxitritilo, y t-butil-sililo; y
 R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son alquilo inferior, alqueno inferior, acilo de 1 a 17 carbonos, arilo, o aralquilo.

20

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del intermedio divulgado en el cuarto aspecto de la presente invención, que comprende:

- 25 (a): activar un 3'-OH de un nucleósido 5'-O-prottegido con un grupo saliente, L; para formar un grupo nucleósido 3'-OL-5'-O-prottegido; seguido por
 (b): tratar el nucleósido 3'-OL-5'-O-prottegido con DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno) o DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno); con el fin de obtener el intermedio;



30

en el que L incluye, pero no se limita a un sulfonilo, un trifluorosulfonilo, un sulfonato sustituido, un sulfonato no sustituido, un carbonato no sustituido, y un carbonato sustituido.

35 Ahora se describen en detalle varias realizaciones de la invención. Tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria y en las reivindicaciones que siguen, el significado de "un", "una" y "el", "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También, tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria y en todas las reivindicaciones que siguen, el significado de "en" incluye "en" y "sobre" a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

40 Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen generalmente sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico donde se utiliza cada término. Algunos de los términos que se utilizan para describir la invención se discuten a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional para el técnico describiendo las composiciones y métodos de la invención y cómo prepararlas y usarlas. Por conveniencia, ciertos términos se pueden destacar, por ejemplo usando
 45 letra cursiva y/o comillas. El uso de resaltado no tiene ninguna influencia sobre el alcance y el significado de un término; el alcance y el significado de un término es el mismo, en el mismo contexto, independientemente de si está o no está resaltado. Se apreciará que la misma cosa se puede decir en más de una forma. En consecuencia, se puede utilizar un lenguaje alternativo y sinónimos para uno cualquiera o más de los términos discutidos en la presente memoria, no presuponiendo un significado especial independientemente de si un término se elabora o discute o no en la presente memoria. Se proporcionan sinónimos de ciertos términos. La mención de uno o más sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier lugar en esta memoria descriptiva,
 50 incluyendo ejemplos de cualquiera de los términos discutidos en la presente memoria es solamente ilustrativa y de ninguna manera limita el alcance y el significado de la invención o de cualquier término ilustrado. Del mismo modo,

la invención no se limita a las diversas realizaciones dadas en esta memoria descriptiva.

En la presente memoria, “alrededor de” o “aproximadamente” se refiere en general dentro del 20 por ciento, preferiblemente dentro del 10 por ciento, y más preferiblemente dentro del 5 por ciento de un valor o intervalo dado.

5 Las cantidades numéricas dadas aquí son aproximadas, lo que significa que el término “alrededor de” o “aproximadamente” se puede inferir cuando no esté expresamente especificado.

10 Los compuestos divulgados o sus derivados o sus sales farmacéuticamente aceptables o formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos compuestos son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones por VIH y otras afecciones relacionadas tales como el complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada persistente (PGL), afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA, afecciones con anticuerpos anti-VIH positivo y VIH positivo, sarcoma de Kaposi, trombocitopenia purpúrea e infecciones oportunistas. Además, estos compuestos o formulaciones se pueden utilizar profilácticamente para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad clínica en individuos que son anticuerpos anti-VIH o antígeno del VIH

15 Los compuestos y sus derivados farmacéuticamente aceptables o formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen el compuesto o sus derivados también son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones por VHB y otras afecciones relacionadas, tales como afecciones con anticuerpos anti-VHB positivo y VHB positivo, inflamación crónica del hígado causada por el VHB, cirrosis, hepatitis aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica persistente y cansancio. Estos compuestos o formulaciones también se pueden utilizar profilácticamente para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad clínica en individuos que son anticuerpos anti-VHB o antígeno del VHB positivos, o que han sido expuestos al VHB.

20 Los compuestos se pueden convertir en un éster farmacéuticamente aceptable por reacción con un agente de esterificación apropiado, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido. Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de una manera convencional, por ejemplo, por tratamiento con una base apropiada. El éster o sal del compuesto se pueden convertir en el compuesto original, por ejemplo, por hidrólisis.

25 El término “independientemente” se usa en la presente memoria para indicar que la variable, que se aplica de forma independiente, varía independientemente de una aplicación a otra. Por lo tanto, en un compuesto tal como R^aXYR^a , en el que R^a es “independientemente carbono o nitrógeno”, ambos R^a pueden ser carbono, ambos R^a pueden ser nitrógeno o un R^a puede ser carbono y el otro R^a nitrógeno.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “enantioméricamente puro” se refiere a una composición de nucleósido que comprende al menos aproximadamente 95 % y preferiblemente aproximadamente 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de un único enantiómero de ese nucleósido.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “sustancialmente libre de” o “sustancialmente en ausencia de” se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85 o 90 % en peso, preferiblemente 95 % a 98 % en peso y aún más preferiblemente 99 % a 100 % en peso, del enantiómero designado de ese nucleósido. En una realización preferida, los compuestos están sustancialmente libres del enantiómero no designado de ese nucleósido.

40 De modo similar, el término “aislado” se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85 o 90 % en peso, preferiblemente 95 % a 98 % en peso y aún más preferiblemente 99 % a 100 % en peso, del nucleósido, comprendiendo el resto otras especies químicas o enantiómeros.

45 El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario de normalmente C_1 a C_{10} y específicamente incluye metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término incluye tanto grupos alquilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, o cualquier otra grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, ya sea sin protección, o protegido, como sea necesario, como es conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene et al. 1991, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2ª Edition.

50 El término “alquilo inferior”, como se usa en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo C_1 a C_4 saturado lineal, ramificado, o si es apropiado, uno cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), incluyendo tanto formas sustituidas como no sustituidas. A menos que se indique lo contrario en esta solicitud, cuando el alquilo es un resto adecuado, se prefiere alquilo inferior. De modo similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, se prefiere alquilo o alquilo inferior no sustituido.

65 El término “alqueno inferior”, como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, se

refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado insaturado C₂ a C₄, incluyendo tanto formas sustituidas como no sustituidas. A menos que se indique lo contrario en esta solicitud, cuando alquenilo es un resto adecuado, se prefiere alquenilo inferior. De modo similar, cuando alquenilo o alquenilo inferior es un resto adecuado, se prefiere alquenilo o alquenilo inferior no sustituido.

5 Los términos “alquilamino” o “arilamino” se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo o arilo, respectivamente.

10 El término “protegido”, como se usa en la presente memoria y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros fines. Una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno son conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

15 El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y preferiblemente fenilo. El término incluye tanto los restos sustituidos como no sustituidos. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, bien no protegido, o protegido según sea necesario, como es conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene et al. 1991, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2^a Edition.

20 Los términos “alcarilo” o “alquilarilo” se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. Los términos “aralquilo” o “arilalquilo” se refieren a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

25 El término “halo”, como se usa en la presente memoria, incluye cloro, bromo, yodo y fluoro.

30 El término “acilo” se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que el resto no carbonilo del grupo éster se selecciona de alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxilalquilo incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, trilito o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo dimetil-t-butilsililo) o difenilmetsililo. Los grupos arilo en los ésteres comprenden de manera óptima un grupo fenilo.

La expresión “acilo inferior” se refiere a un grupo acilo en el cual el resto no carbonilo es alquilo inferior.

35 El término “hospedador”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un organismo unicelular o pluricelular en el cual el virus puede replicarse, incluyendo líneas celulares y animales y preferiblemente un ser humano. Por otra parte, el hospedador puede llevar una parte del genoma viral, cuya replicación o función puede alterarse por los compuestos de la presente invención. El término hospedador se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo o parte del genoma viral y animales, en particular, primates y seres humanos. En la mayoría de las aplicaciones en los animales de la presente invención, el hospedador es un paciente humano. Las aplicaciones veterinarias, en ciertas indicaciones, sin embargo, están claramente previstas por la presente invención.

45 La expresión “sal o profármaco farmacéuticamente aceptable” se utiliza en toda la memoria para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, proporciona el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, entre numerosos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, se hidroliza u oxida, en el hospedador para formar el compuesto de la presente invención. Ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados para producir el compuesto activo.

55 1. Ejemplo no limitativo de la síntesis de 4'-C-etinil-3'-fluoro- y 3'-azidotimidinas (ver Figura 2)

60 El tratamiento de timidina con 2,2-2,5 moles de cloruro de t-butildimetilsililo en cloruro de metileno en presencia de imidazol seguido de la desprotección selectiva del grupo 5'-O-sililo en ácido acético al 80 % en presencia de ácido trifluoroacético dio el compuesto 2. La oxidación de 2 con DCC en DMSO en presencia de trifluoroacetato de piridinio dio un aldehído 3 después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con un rendimiento excelente. El tratamiento del compuesto 3 con formaldehído acuoso en una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de NaOH 2 N, seguido de reducción del intermedio resultante mediante NaBH₄ dio el diol 4. La protección selectiva del diol 4 con cloruro de t-butildifenilsililo en cloruro de metileno dio el compuesto 5. El tratamiento del compuesto 5 con cloruro de t-butildifenilsililo en cloruro de metileno en presencia de imidazol seguido por destrilación en ácido acético al 80 % dio el compuesto 6. La oxidación del alcohol 6 con DCC en DMSO en

presencia de compuesto de trifluoroacetato de piridinio dio **7**. La reacción del compuesto **7** con el reactivo de Wittig clorometileno seguido de la eliminación por tratamiento con butil-litio dio el nucleósido de 4'-C-etinilo **8**. El tratamiento de **8** con fluoruro de tetrabutilamonio en THF dio 4'-C-etinil-timidina **9**. El tratamiento de **9** con DMTrCl en piridina dio el compuesto **10**. El compuesto **10** se convirtió en **11** por tratamiento con MsCl seguido de NaOH en EtOH. El tratamiento del compuesto **11** con DAST en cloruro de metileno a temperatura de reflujo en presencia de piridina proporcionó 3'-fluoronucleósido (**12**, X = F). El 3'-azidonucleósido (**12**, X = N₃) se obtuvo por tratamiento de **11** con cloruro de mesilo en cloruro de metileno en presencia de trietilamina, seguido de NaN₃ en DMF. Los productos finales, 4'-C-etinil-FLT (Ia, R¹ = F, R² = OH, R³ = etinilo) y 4'-C-etinil-AZT (Ia, R¹ = N₃, R² = OH, R³ = etinilo) se obtienen por tratamiento de **12** con ácido acético al 80 %.

En otra alternativa, la reacción de **10** con MsCl, en presencia de base, tal como trietilamina y similares, seguido de tratamiento del mesilato resultante con base, tal como DBU o DBN o similar, dio el intermedio **11'**. El tratamiento de **11'** con NaN₃ o fluoruro tetrabutilamonio (TBAF) también proporcionó el mismo intermedio **12** con X = N₃ o X = F, respectivamente, como se divulga en Maillard, M. et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1955-1958. Los inventores, a modo de ejemplo, no pretenden limitarse a la timidina mencionada anteriormente y por la presente incorporan por referencia las divulgaciones de las patentes US-6.949.522; US-6.403.568 y US 2005/0009737, cada uno de las cuales divulga ejemplos de purinas y pirimidinas que se contemplan.

2. Ejemplo no limitativo de la síntesis de 4'-C-etinil-3'-fluoro- y 3'-azido-2',3'-didesoxinucleósidos (véase la Figura 3)

El tratamiento del compuesto **13** con cloruro de t-butildimetilsililo en cloruro de metileno en presencia de imidazol seguido de eliminación del grupo protector clorobenzoilo con amoníaco metanólico dio el compuesto **15**. La oxidación del compuesto **15** con DCC en DMSO en presencia de trifluoroacetato de piridinio proporcionó un aldehído **16** después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. El tratamiento del compuesto **16** con formaldehído acuoso en una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de NaOH 2 N, seguido de reducción del intermedio resultante con NaBH₄ dio el diol **17**. La protección selectiva con DMTrCl seguido de oxidación con DCC en DMSO en presencia de trifluoroacetato de piridinio dio un aldehído **19**. La reacción de **19** con el reactivo de Wittig clorometileno seguido de la eliminación en la presencia de butil-litio proporcionó 4'-C-etinil-xilofuranósido **20**. La acetólisis de **20** con anhídrido acético en ácido acético en presencia de ácido sulfúrico concentrado proporcionó el tetraacetato **21**. El acoplamiento de **21** con bases siliadas en presencia de ácido de Lewis, tal como TMSOTf o SnCl₄, seguido de la desprotección con amoníaco metanólico proporcionó 4'-C-etinil-xilofuranosil-nucleósidos **23**. El tratamiento del compuesto **23** con acetona en presencia de una cantidad catalítica de HCl dio el compuesto **24**. El compuesto **24** se sometió a desoxigenación de Barton para dar 2'-desoxinucleósidos **25**. La deisopropilación de **25** con ácido acético al 80 %, seguido por la protección selectiva con BzCl en piridina proporcionó los nucleósidos **27**. El tratamiento del compuesto **27** con DAST en cloruro de metileno a temperatura de reflujo seguido de la desprotección con amoníaco metanólico proporcionó los 4'-C-etinil-nucleósidos finales (**29**, R¹ = F). El tratamiento de **27** con cloruro de metanosulfonilo en cloruro de metileno en presencia de trietilamina seguido de la reacción del mesilato resultante con NaN₃ en DMF dio 4'-C-etinil-nucleósidos (**29**, R¹ = N₃).

Los esquemas sintéticos divulgados anteriormente proporcionan los siguientes compuestos contemplados que incluyen, pero no se limitan a: un 4'-C-sustituido-3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósido, un 4'-C-sustituido-3'-azido-2',3'-didesoxinucleósido, un 4'-C-etinil-3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósido, un 4'-C-etinil-3'-azido-2',3'-didesoxinucleósido, una 4'-C-etinil-3'-fluoro-3'-desoxitimidina y un 4'-C-etinil-3'-azido-3'-desoxitimidina.

Los nucleósidos antivirales activos se pueden administrar como cualquier derivado que tras la administración al receptor hospedador es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, el compuesto original, o que muestra actividad por sí mismo. Los ejemplos no limitantes incluyen las sales farmacéuticamente aceptables (denominados alternativamente como "sales fisiológicamente aceptables") y profármacos.

Las modificaciones del compuesto activo, específicamente en el extremo N⁴ y las posiciones 5'-O, pueden afectar a la biodisponibilidad y velocidad del metabolismo de las especies activas, proporcionando así control sobre la disposición de las especies activas. Además, las modificaciones pueden afectar a la actividad antiviral del compuesto, en algunos casos incrementando la actividad respecto al compuesto original. Esto puede ser fácilmente evaluado preparando el derivado y probando su actividad antiviral de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los inventores de la presente solicitud también contemplan el uso de una cantidad antiviral eficaz de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Sales farmacéuticamente aceptables y profármacos

La expresión "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se utiliza en toda la memoria para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, proporciona el compuesto activo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. En los casos en que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinotérreos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, entre numerosos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. En particular, ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, pero no limitado a, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo por reacción con un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de ácidos carboxílicos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio).

Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza en el hospedador para formar el compuesto de la presente invención. Ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados y/o desfosforilados para producir el compuesto activo.

Cualquiera de los nucleósidos descritos en la presente memoria se pueden administrar como un profármaco de nucleótido para aumentar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad o de otro modo alterar las propiedades del nucleósido. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila del mono, di o trifosfato del nucleósido aumentará la estabilidad del nucleótido. Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar a uno o más hidrógenos en la fracción fosfato son alquilo, arilo, esteroides, carbohidratos, incluyendo azúcares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos se describen en R. Jones y N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los nucleósidos divulgados para conseguir un efecto deseado.

En diversas realizaciones, profármacos de los derivados de nucleósidos, en los que R^1 es F o N_3 , descritos en la presente memoria implican la sustitución en el carbono 5' (R^2) con: OH, OR^4 , $OC(O)R^4$, $OP_vO_{3v}M_xR^4yR^5_z$, $P_vO_{3v}M_xR^4yR^5_z$, $OCH_2P_vO_{3v}M_xR^4yR^5_z$, $OP(O)(OQ)_a(NHR^4)_b$, SH, SR^4 , $SC(O)R^4$, NH_2 , $NHC(O)R^4$, NHR^4 , NR^4R^5 , $NHOH$, $NHOR^4$, $NHNH_2$, NR^4NH_2 , o $NHNHR^4$. R^4 y R^5 son iguales o diferentes y son alquilo inferior, alqueno inferior, acilo de 1 a 17 carbonos, arilo, o aralquilo, tales como fenilo o bencilo no sustituido o sustituido; M es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en H^+ , Na^+ y K^+ ; v tiene un valor de 1, 2, o 3; x, y, y z son independientes unos de otros y tienen un valor de 0, 1, 2, 3, o 4; y a tiene un valor de 0 o 1, b tiene un valor de 1 o 2, y Q es M o R^4 . Los inventores aprecian que un experto con conocimientos ordinarios debe ser capaz de reconocer que para los fosfatos y fosfonatos representadas anteriormente, que cuando v es 1 la suma de x, y, y z es 2; cuando v es 2, la suma de x, y, y z es 3 y cuando v es 3, la suma de x, y, y z es 4.

Los fosfatos ($OP_vO_{3v}M_xR^4yR^5_z$) comprenden mono- ($v = 1$), di- ($v = 2$) y tri-fosfatos ($v = 3$) en forma de ácido, sal, o éster, incluyendo combinaciones de los mismos. En el caso en el que $v = 2$, el nucleósido está sustituido en la posición 5'-C por un R^2 que tiene la siguiente estructura: $OP_2O_6M_xR^4yR^5_z$, donde x, y, y z tienen los significados como se definió anteriormente. Un experto en la materia reconocerá que la forma de ácido pura está representada por ($OP_2O_6H_3$); la forma de sal pura está representada por ($OP_2O_6M_3$, $M = Na^+$, K^+ o ambos Na^+ y K^+) y la forma de éster puro está representada por ($OP_2O_6R^4yR^5_z$, en la que, como se señaló anteriormente, R^4 y R^5 puede ser iguales o diferentes, y que si es diferente la suma de y y z no sea superior a 3). Por supuesto, también se contempla que los fosfatos pueden estar en una forma mixta. Por una forma mixta se entiende que el resto fosfato tal vez un ácido (cuando $M = H^+$), una sal (cuando $M = Na^+$ o K^+ ; o incluso Ca^{2+}), o un éster (en el cual uno o ambos de y y z de R^4 y R^5 tienen valores distintos de cero). Sin limitarse a modo de ejemplo, las siguientes estructuras representan ejemplos preferidos de fosfatos contemplados: OPO_3H_2 , $OP_2O_6H_3$, $OP_3O_9H_4$, OPO_3Na_2 , $OPO_3R^4R^5$, $OP_2O_6Na_3$, $OP_2O_6R^4_2R^5$, $OP_3O_9Na_4$, $OP_3O_9R^4_3R^5$, PO_3H_2 , $P_2O_6H_3$, $P_3O_9H_4$, PO_3Na_2 .

Se contempla que R^4 , R^5 o ambos R^4 y R^5 pueden tener la siguiente fórmula: $R^6C(O)OR^7$, en la cual R^6 es un grupo alquilo, tal como un alquilo inferior y R^7 es un alqueno inferior (tal como metileno, etileno, propileno y butileno, que puede estar no sustituido o sustituido (con un hidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalquilo), con la condición de que R^7 está unido al oxígeno fosfoéster. Sin limitarse por ejemplo, pero se contempla que el nucleósido está sustituido en la posición 5'-C por un resto que tiene la siguiente estructura: $OP(O)[OCH_2OC(O)C(CH_3)_3]_2$.

La unión de la posición 5'-C con el P de un resto ($P_vO_{3v}M_xR^4yR^5_z$) da lugar a un mono- ($v = 1$), di- ($v = 2$) o tri-fosfonatos ($v = 3$), que tiene forma de ácido, sal o éster, incluyendo combinaciones de los mismos. En el caso en el que $v = 1$, el nucleósido está sustituido en la posición 5'-C por un R^2 representado por ($PO_3M_xR^4yR^5_z$). Un experto en

la materia reconocerá que la forma de ácido puro está representada por (PO₃H₂); la forma de sal pura está representada por (OPO₃M₂, M = Na⁺, K⁺ o ambos Na⁺ y K⁺) y la forma de éster puro está representada por (OPO₃R⁴_yR⁵_z, en la cual, como se señaló anteriormente, R⁴ y R⁵ puede ser iguales o diferentes, y que si es diferente la suma de y y z no sea superior a 2). Por supuesto, también se contempla que los fosfonatos puedan estar en una

5 forma mixta. Por una forma mixta se entiende que el resto de fosfonato pueda ser un ácido (cuando M = H⁺), una sal (cuando M = Na⁺ o K⁺; o incluso Ca²⁺), o un éster (en el que uno o ambos de y y z de R⁴ y R⁵ ninguno tiene valor cero). Sin limitarse a modo de ejemplo, los siguientes ejemplos preferidos de sustituyentes R² dan lugar a los fosfonatos contemplados: PO₃H₂, P₂O₆H₃, P₃O₉H₄, PO₃Na₂, P₂O₆Na₃, P₃O₉Na₄, PO₃R⁴R⁵, P₂O₆R⁴₂R⁵, P₃O₉R⁴₃R⁵.

10 También se divulgan en la presente memoria profármacos de los derivados de nucleósidos que implican la sustitución en el carbono 5' con fosforamidatos (OP(O)(OQ)_a(NHR⁴)_b), en la cual a tiene un valor de 0 o 1, b tiene un valor de 1 o 2, y Q es M o R⁴.

15 El nucleósido activo también puede proporcionarse como un lípido 5'-phosphoether o un lípido 5'-éter, como se describe en las siguientes referencias:

Kucera, L.S., et al. 1990. AIDS Rex Hum. Retro Viruses. 6:491-501; Piantadosi, G., et al. 1991. J. Med. Chem. 34:1408.1414; Hosteller, K.Y., et al. 1992, Antim. Agents Chemother. 36:2025.2029; Hosetler, K.Y., et al.1990, J Biol. Chem. 265:61127.

20 Ejemplos no limitativos de patentes de Estados Unidos que divulgan sustituyentes lipófilos adecuados que pueden incorporarse de forma covalente en el nucleósido, preferiblemente en la posición 5'-OH del nucleósido o preparaciones lipófilas, incluyen las patentes US-5.149.794; US-5.194.654; US-5.223.263; US-5.256.641; US-5.411.947; US-5.463.092; US-5.543.389; US-5.543.390; US-5.543.391 y US-5.554.728.

25 Solicitudes de patentes extranjeras que divulgan sustituyentes lipófilos que se pueden unir a los nucleósidos de la presente invención, o preparaciones lipófilas, incluyen los documentos WO 89/02733, WO 90100555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4 y WO 91/19721.

30 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas basadas en un compuesto nucleósido de fórmula (I) y (II) o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable se pueden preparar en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de una infección viral por VHB o VIH o la proliferación celular anormal, opcionalmente en combinación con un aditivo,

35 vehículo o excipiente farmacéuticamente. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la infección o afección que debe tratarse, su gravedad, el régimen de tratamiento a emplear, la farmacocinética del agente utilizado, así como el paciente tratado.

40 El compuesto se formula preferiblemente en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero las formulaciones se pueden administrar por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, supositorio u otra vía. Las formulaciones intravenosas e intramusculares se administran preferiblemente en solución salina estéril. Un experto con conocimientos ordinarios en la técnica puede modificar la formulación dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin

45 hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometan su actividad terapéutica. En particular, una modificación de un compuesto deseado para hacerlo más soluble en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede ser fácilmente realizada por modificación rutinaria (formulación de sal, esterificación, etc.).

50 En ciertas formas farmacéuticas, se prefiere la forma de profármaco del compuesto, especialmente incluyendo los derivados acilados (acetilados u otros) y éter, ésteres fosfato y varias formas de sal de los presentes compuestos. Un experto con conocimientos ordinarios en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente el presente compuesto a una forma profármaco para facilitar la administración del compuesto activo a un sitio diana dentro del organismo hospedador o paciente. El experto también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de la forma de profármaco, en su caso, en la administración del compuesto deseado a un sitio diana dentro del organismo

55 hospedador o paciente para maximizar el efecto deseado del compuesto en el tratamiento de las infecciones virales por VHB y VIH.

60 La cantidad de compuesto incluido dentro de las formulaciones terapéuticamente activas, de acuerdo con la presente invención, es una cantidad eficaz para el tratamiento de la infección o afección, en realizaciones preferidas, una infección viral por VHB o VIH. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto en forma de dosificación farmacéutica por lo general varía de aproximadamente 0,1 mg/ kg a aproximadamente 100 mg/kg o más y todos los valores y subintervalos entre los mismos, dependiendo del compuesto utilizado, la afección o infección tratadas y de la vía de administración. Para los fines de la presente invención, una cantidad profiláctica o preventivamente eficaz de las composiciones, de acuerdo con la presente invención, está comprendida dentro del

65 mismo intervalo de concentración como se ha indicado anteriormente para la cantidad terapéuticamente eficaz y normalmente es la misma que una cantidad terapéuticamente eficaz.

La administración del compuesto activo puede variar de continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, QID, BID, etc.) y puede incluir la administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente que favorece la penetración), bucal y de supositorio, entre otras vías de administración. Los comprimidos orales con recubrimiento entérico se pueden utilizar

5 también para mejorar la biodisponibilidad y la estabilidad de los compuestos a partir de una vía de administración oral. La forma farmacéutica más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido, así como la gravedad de la enfermedad en el paciente. Las formas farmacéuticas orales se prefieren particularmente, debido a la facilidad de administración y cumplimiento del paciente favorable prospectivo.

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención se mezcla preferiblemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas de composición farmacéuticas convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. En la

15 preparación de composiciones farmacéuticas en forma farmacéutica oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, se pueden utilizar vehículos y aditivos adecuados que incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, comprimidos, cápsulas, y para preparaciones sólidas tales como supositorios, se pueden usar los

20 vehículos y aditivos adecuados que incluyen almidones, vehículos de azúcar, tales como dextrosa, manitol, lactosa y vehículos relacionados, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden tener recubrimiento entérico para la liberación sostenida mediante técnicas estándar. El uso de estas formas farmacéuticas puede afectar significativamente a la biodisponibilidad de los compuestos en el paciente.

25 Para formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril o solución acuosa de cloruro de sodio, aunque también pueden incluirse otros ingredientes, incluyendo los que favorecen la dispersión. Cuando se va a utilizar agua estéril y se debe mantener como estéril, las composiciones y vehículos también deben esterilizarse. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso se pueden emplear vehículos

30 líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a antígenos virales) también se pueden preparar por métodos convencionales para producir vehículos farmacéuticamente aceptables. Esto puede ser apropiado para la

35 administración de nucleósidos libres, nucleósidos acilo o formas de profármaco de éster de fosfato de los compuestos nucleósidos de acuerdo con la presente invención.

Además, los compuestos se pueden administrar en combinación o alternancia con uno o más agentes antivirales, anti-VHB, anti-VIH o interferón, agentes antibacterianos, incluyendo otros compuestos de la presente invención. Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser eficaces para mejorar la actividad biológica de

40 ciertos agentes de acuerdo con la presente invención mediante la reducción del metabolismo, catabolismo o inactivación de otros compuestos y, como tales, se coadministran para este efecto deseado.

Terapia de combinación o alternancia

45 En otra realización, para el tratamiento, la inhibición, la prevención y/o la profilaxis de la infección viral, el compuesto activo o su derivado o sal puede administrarse en combinación o alternancia con otro agente antiviral. En general, en la terapia de combinación, dosis efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que durante la terapia de alternancia, se administra en serie una dosificación eficaz de cada agente. La dosis dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la

50 técnica. Es de señalar que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Es de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

55 Ejemplos no limitativos de agentes antivirales que se pueden utilizar en combinación con los compuestos divulgados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV o DHPG) y sus profármacos (por ejemplo, valil-ganciclovir), E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU), (E)-5-vinil-1-β-D-Arabinosiluracilo (VaraU), (E)-5-(2-bromovinil)-1-β-D-arabinosiluracil (BV-araU), 1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinosil)-5-yodocitosina (D-FIAC), 1-(2-desoxi-2-fluoro-β-L-arabinosil)-5-metiluracilo (L-FMAU), (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)adenina [(S)-HPMPA], (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)-2,6-diaminopurina [(S)-HPMPDAP], (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina [(S)-HPMPC, o cidofovir] y (2S,4S)-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-4-il]-5-yodouracilo (L-5-loddU), FTC, entecavir, interferón-α, interferón-α pegilado, lamivudina (3TC), LdT (o su profármaco), LdC (o su profármaco) y adefovir, inhibidores de la proteasa (Agenerase, Crixivan, Fortovase, Invirase, Kaletra, Lexiva, Norvir, Reyataz, Aptivus y Viracept) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (Rescriptor, Sustiva y

65 Viramune).

Otros ejemplos no limitativos de agentes antivirales que se pueden utilizar en combinación con los compuestos divulgados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, el (-)-enantiómero de 2-hidroximetil-5-(5-fluorocitosina-1-il)-1,3-oxatiolano [(*-*)-FTC]; el (-)-enantiómero de 2-hidroximetil-5-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (3TC); carbovir, aciclovir, interferón, famciclovir, penciclovir, AZT, DDI, DDC, L-(*-*)-FMAU y D4T.

5 A continuación se dan ejemplos de métodos y sus resultados relacionados de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. Hay que tener en cuenta que los títulos o subtítulos se pueden usar en los ejemplos para la comodidad de un lector, lo que de ningún modo deben limitar el alcance de la invención.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de 4'-C-etiniltimidina.

15 La 4'-C-Etiniltimidina se prepara de acuerdo con los métodos de la literatura. (Nomura, M et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 2901-2908; y Ohruí, H. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4516-4525).

Ejemplo 2. Preparación de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)timidina (10, Fig. 2).

20 A una solución de 4'-C-etiniltimidina (1 mmol) en piridina (10 ml) se añade cloruro de dimetoxitritilo (1,2 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade EtOAc (100 ml) y la solución se lava con agua y se seca (Na₂SO₄). Se evapora el disolvente a sequedad bajo presión reducida. El residuo se co-evapora con tolueno (2 x 20 ml) y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH 5 % en cloruro de metileno) para dar 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)timidina (10).

25 Ejemplo 3. Preparación de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-2,3'-anhidrotimidina (11', FIG. 2).

30 A una solución de 10 (1 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió trietilamina (1 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,2 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade EtOAc (50 ml) y la mezcla se lava con agua y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se elimina y el residuo se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (THF, 20 ml). A la solución se añade DBU (3 mmol) y la solución resultante se calienta a reflujo durante 16 h. La solución se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con salmuera. La solución orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se elimina y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH 2 % en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto 11'.

35 Ejemplo 4. Preparación de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-azido-3'-desoxitimidina (12, X = N₃, FIG. 2).

40 A una solución de 11' (1 mmol) en DMF seca (10 ml) se añade NaN₃ (3 mmol) y la mezcla se agita a 100 °C durante 16 h. Se evapora el disolvente a sequedad bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 20 ml) y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 20-50 % en hexanos) para dar 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-azido-3'-desoxitimidina (12, X = N₃).

Ejemplo 5. Preparación de 4'-C-etinil-3'-azido-3'-desoxitimidina (1a, X = N₃, FIG. 2).

45 Una solución de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-azido-3'-desoxitimidina (12, X = N₃) (1 mmol) en una solución de ácido trifluoroacético 1 % en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se neutraliza con hidróxido de amonio. El disolvente se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH 2-5 % en cloruro de metileno) para dar 4'-C-etinil-AZT (1a, X = N₃).

50 Los Ejemplos 1 a 5 no forman parte de la invención y representan la técnica anterior útil para entender la invención.

Ejemplo 6. Preparación de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-fluoro-3'-desoxitimidina (12, X = F, FIG. 2).

55 A una solución de 11' (1 mmol) en DMF seca (10 ml) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 3 mmol) y la mezcla se agita a 100 °C durante 16 h. Se evapora el disolvente a sequedad bajo presión reducida. El residuo se co-evapora con tolueno (2 x 20 ml) y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 20-50 % en hexanos) para dar 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-fluoro-3'-desoxitimidina (12, X = F).

Ejemplo 7. Preparación de 4'-C-etinil-3'-fluoro-3'-desoxitimidina (1a, X = F, FIG. 2).

60 Una solución de 4'-C-etinil-5'-O-(dimetoxitritil)-3'-fluoro-3'-desoxitimidina (12, X = F) (1 mmol) en una solución de ácido trifluoroacético 1 % en cloruro de metileno (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se neutraliza con hidróxido de amonio. Se evapora el disolvente a sequedad a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH 2-5 % en cloruro de metileno) para dar 4'-C-etinil-FLT (1a, X = F).

65 Actividad anti-VIH

Ejemplo 8. Método MTT utilizando células MT-4

Un agente de prueba (100 µl) se diluye en una microplaca de 96 pocillos. Se añaden células MT-4 infectadas con **VIH-1** (cepa III_b; 100 DICT₅₀) y las células MT-4 no infectadas se añaden a la microplaca de tal forma que el número de células en cada pocillo se convierte en 10.000. Las células se cultivaron a 37 °C durante cinco días. Se añade MTT (20 µl, 7,5 mg/ml) a cada pocillo y las células son cultivadas adicionalmente durante 2-3 horas. Se toma una muestra del medio de cultivo (120 µl) y se añade a la mezcla solución de terminación de MTT (isopropanol que contiene 4 % de Triton X-100 y HCl 0,04 N). La mezcla se agita para formar formazano, que se disuelve. Se mide la absorbancia de la solución a 540 nm. Dado que la absorbancia es proporcional al número de células viables, la concentración de agente de ensayo a la que un valor medio de la absorbancia se mide en un ensayo usando células infectadas MT-4 representa CE₅₀, mientras que la concentración de agente de ensayo a la que se mide un valor medio de la absorbancia en una prueba utilizando células MT-4 no infectadas representa CC₅₀.

Ejemplo 9. Ensayo MAGI usando células HeLa CD4/LTR-beta-Gal

Se añaden células HeLa CD4/LTR-beta-Gal a 96 pocillos de tal manera que el número de células en cada pocillo es de 10.000. Después de 12-24 horas, se retira el medio de cultivo y se añade un agente de prueba diluido (100 µl). Se añade varias cepas de VIH (cepa silvestre: WT, cepa resistente a los fármacos: MDR, M184V, NL4-3, 104pre y C; cada equivalente a 50 TCID₅₀) y las células se cultivan adicionalmente durante 48 horas. Las células se fijan durante cinco minutos usando PBS que contiene formaldehído 1 % y glutaraldehído 0,2 %. Después de fijadas las células se lavan tres veces con PBS, las células se tiñen con 0,4 mg/ml de X-Gal durante una hora, y el número de células teñidas de azul de cada pocillo se cuenta en un microscopio estereoscópico de transmisión. La concentración del agente de prueba a la que las células teñidas de azul disminuye hasta el 50 % y 90 % en número representaba CE₅₀ y CE₉₀, respectivamente. De una manera similar a la empleada en el método MTT, la citotoxicidad se mide por el uso de células HeLa CD4/LTR-beta-Gal.

Actividad anti-VHB**Ejemplo 10. Ensayo anti-VHB en AD38**

Se establece una línea celular HepG2 - AD38 en un medio de cultivo que comprendía DMEM - F/12, suero bovino fetal 10 %, 100 UI/ml/100 µg/ml de penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de kanamicina, 0,3 µg/ml de tetraciclina y 200 µg/ml de G418. El medio de ensayo para la línea celular HepG2 - AD38 comprende RPMI-1640, suero bovino fetal 10 %, 100 UI/ml/100 µg/ml de penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de kanamicina, y 200 µg/ml de G418. Otros materiales utilizados para este ensayo son los siguientes: solución salina tamponada con fosfato (PBS), placas de 96 pocillos recubiertas con BioCoat, DNeasy Tissue Kit 96 (Qiagen), colector de vacío QIAvac 96, placas de reacción ópticas de 96 pocillos Micro amp (Applied Biosystems), tapas ópticas Micro amp (Applied Biosystems), Tagman PCR universal Master Mix (Applied Biosystems), 7700 detector de Detector de Secuencia 7700 (Applied Biosystems) y cebadores y sondas para ADN del VHB: cebador directo 1125 nM (cebador 1), GGA CCC CTG CTC GTG TTA CA; cebador inverso 1125 nM (cebador 2), GAG AGA AGT CCA CCA CGA GTC TAG A y sonda 250 nM, FAM-TGT TGA CAA GAA TCC TCA CAA TAC CAC.

Metodología

Ensayo celular. Placas de 96 pocillos recubiertas con BioCoat se siembran con la cantidad apropiada de células, tales como 5×10^4 células/pocillo, y se incuban a 37 °C con CO₂ 5 %. Después de 2 días, el sobrenadante se retira cuidadosamente, y la capa de células se lava con PBS, y, posteriormente, se renueva con medio de ensayo con o sin los compuestos de ensayo en una cantidad apropiada, tal como 10 µM o en respuesta a la dosis con una relación de 1:3 a partir de 10 µM. Las muestras se analizaron por duplicado. Las células se dejaron crecer durante 5 días más, y el día 7, se recoge una cantidad de sobrenadante, tal como 180 µl y se almacena en un recipiente adecuado (tal como en una gradilla azul incluida en el kit de tejido DNeasy 96 ya sea a -80 °C o a temperatura ambiente, dependiendo de si o no la etapa de extracción se va a realizar inmediatamente o en algún momento después).

Extracción de ADN del VHB viral a partir del sobrenadante celular. Las muestras de sobrenadante recogidas en el día 7 se descongelan o se utilizan tal cual. Una solución de trabajo de proteinasa K/tampón ATL, que comprende 2 ml de proteinasa K y 18 ml de tampón ATL, se transfiere en la parte superior de las muestras de sobrenadante. Los tubos se sellan y se mezclan mediante inversión repetida. Los tubos se centrifugan a continuación, hasta 3000 rpm, con el fin de recoger cualquier solución de las tapas, que se utilizan posteriormente y que son referidas como la solución de la tapa. Los tubos se incuban a 55 °C durante 15 minutos y después se centrifugan a 3000 rpm de nuevo. A cada muestra se le añade 410 µl de tampón AL/E. Los tubos se sellan de nuevo, se colocan en una gradilla y se agitan vigorosamente durante una cantidad apropiada de tiempo (como, 15 segundos) y a continuación los tubos se centrifugan hasta 3000 rpm. En este punto se coloca la placa de DNeasy 96 en la parte superior del colector de vacío QIAvac 96. La solución de la tapa se transfiere a continuación a la placa DNeasy 96 y se aplica vacío durante una cantidad apropiada de tiempo. Se añade una cantidad de tampón AW1 (como 500 l) a cada pocillo, y a continuación, se aplica vacío de nuevo por una cantidad apropiada de tiempo (tal como aproximadamente 1 minuto). A los pocillos se añade una cantidad de tampón AW2 (tal como, 500 µl) y se aplica el

vacío de nuevo durante una cantidad de tiempo (tal como 1 minuto). Los contenidos de la solución de los pocillos se agita, y después se aplica vacío de nuevo durante una cantidad de tiempo (tal como 10 minutos). El ADN se eluye mediante la adición de tampón AE precalentado a cada pocillo y añadiendo posteriormente vacío.

5 *PCR en tiempo real.*

PCR en tiempo real. Es necesario preparar suficientes cebadores de VHB y solución de sonda para 200 pocillos (en total 1500 μ l) mediante el empleo de la siguiente solución que comprende 100 μ M de cebador 1, 100 μ M de cebador 2, 50 μ M de la sonda en agua libre de nucleasa. También es necesario preparar una cantidad suficiente de una mezcla de reacción que comprende Universal PCR Master Mix, los cebadores de VHB y la solución de la sonda y agua libre de nucleasa. A cada pocillo de una placa de reacción óptica de 96 pocillos se añade una cantidad apropiada de la mezcla de reacción y ADN del VHB de cada muestra. Los pocillos se cubren con tapas ópticas y luego se centrifugan durante la cantidad de tiempo apropiado. La placa se coloca en un detector de secuencia (tal como un detector de secuencia 7700) y el indicador se selecciona para FAM y el ajuste de volumen se selecciona para 25 μ l. La máquina se pone en marcha y después de un cierto período de tiempo (aproximadamente 2 h), se calcula la dCt y la reducción de la carga viral para cada compuesto de ensayo.

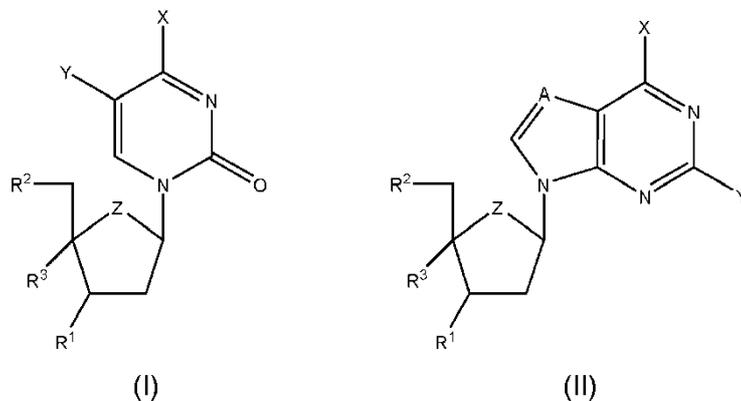
Ejemplo 11. Ensayo de citotoxicidad de 8 días

- 20 Se establecen líneas celulares HepG2 (hígado), BxPC3 (páncreas) y CEM (linfocítica) en medios de cultivo apropiados. Por ejemplo, los medios de cultivo para la línea celular HepG2 comprenden DMEM, suero bovino fetal 10 %, y 100 UI/ml/100 μ g/ml de penicilina/estreptomicina. El medio de ensayo para BxPC3 y CEM comprende RPMI-1640, suero bovino fetal 10 % y 100 UI/ml/100 μ g/ml de penicilina/estreptomicina.
- 25 *Metodología.* Una cantidad de 2X diluciones del fármaco se añaden a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Se añaden 50 μ l de 2X diluciones del fármaco a una placa de 96 pocillos. En cada ensayo, se utiliza un control "sin fármaco" (solo medio) para determinar los valores mínimos de absorbancia y se utiliza un control "células + solo medio" para el valor máximo de absorbancia. Un control de disolvente también se utiliza si el fármaco se disuelve en DMSO. Las células se cuentan y se vuelven a suspender en el medio de ensayo apropiado. Se observa que las células deben añadirse a razón de 2000 células por pocillo. Se añaden nuevas suspensiones de células a cada pocillo y se incuba la placa a 37 °C con CO₂ 5 % durante 8 días. Después de 8 días de incubación, se añade colorante MTS a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 horas a 37 °C con CO₂ 5 %. Las placas se leen a continuación usando un lector de placas de ELISA a una longitud de onda de 490 nm. Se calcula la absorbancia de los pocillos de control con medio solo. El valor de inhibición del 50 % (CC₅₀) se determina comparando la
- 30 absorbancia en los pocillos de control con células sin fármaco con la absorbancia de los pocillos que contienen células y fármaco de ensayo.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un β -D-nucleósido y un β -L-nucleósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura definida por la fórmula (I) o por la fórmula (II)

5



en las que

- 10 X es hidrógeno, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, NHOH, NHOR⁴, NHNH₂, NR⁴NH₂, NHNHR⁴, SH, SR⁴, S(O)_bR⁴, OH, OR⁴, N₃, CN, o CF₃;
 Y es hidrógeno, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, NHOH, NHOR⁴, NHNH₂, NR⁴NH₂, NHNHR⁴, SH, SR⁴, S(O)_bR⁴, OH, OR⁴, N₃, CN, CF₃, hidroximetilo, metilo, etilo, vinilo, 2-bromovinilo o etinilo;
 R¹ es F;
 15 R² es OH, OR⁴, OC(O)R⁴, OP_vO_{3v}M_xR⁴_yR⁵_z, P_vO_{3v}M_xR⁴_yR⁵_z, OCH₂P_vO_{3v}M_xR⁴_yR⁵_z, OP(O)(OQ)_a(NHR⁴)_b, SH, SR⁴, S(O)_bR⁴, SC(O)R⁴, NH₂, NHC(O)R⁴, NHR⁴, NR⁴R⁵, NHOH, NHOR⁴, NHNH₂, NR⁴NH₂, NHNHR⁴;
 R³ es F, ciano, etinilo, clorovinilo, fluorovinilo, alquilo (C₃₋₆) o alquilo (C₃₋₆) sustituido con uno a tres halógenos;
 Z es O, S, CH₂ o C=CH₂;
 A es N, CH o CF y
 20 R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son alquilo inferior (C₁₋₄), alqueno inferior (C₂₋₄), acilo de 1 a 17 carbonos, arilo o aralquilo;
 M es al menos un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en H⁺, Na⁺ y K⁺;
 V tiene un valor de 1, 2 o 3;
 x, y, y z son independientes entre sí y tienen un valor de 0, 1, 2, 3 o 4;

25

y

a tiene un valor de 0 o 1, b tiene un valor de 1 o 2 y Q es M o R⁴; en donde:

30

arilo se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo; y

aralquilo se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo (C₁₋₁₀).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el nucleósido es un 4'-C-sustituido-3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósido.

35

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el nucleósido es un 4'-C-etinil-3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el nucleósido es una 4'-C-etinil-3'-fluoro-3'-desoxitimidina.

40

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y vehículo o un diluyente.

45

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos uno de otros agentes antivirales.

7. Medicamento antiviral que comprende una cantidad de eficacia antiviral de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

8. Una composición para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un hospedador infectado con el virus de inmunodeficiencia humana, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación

con otro agente.

9. Una composición para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un hospedador infectado con el virus de la hepatitis B que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con otro agente.
- 5

FIGURA 1

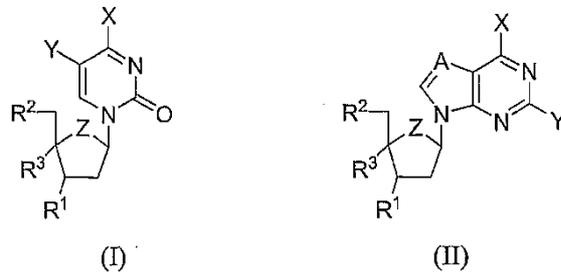


FIGURA 2

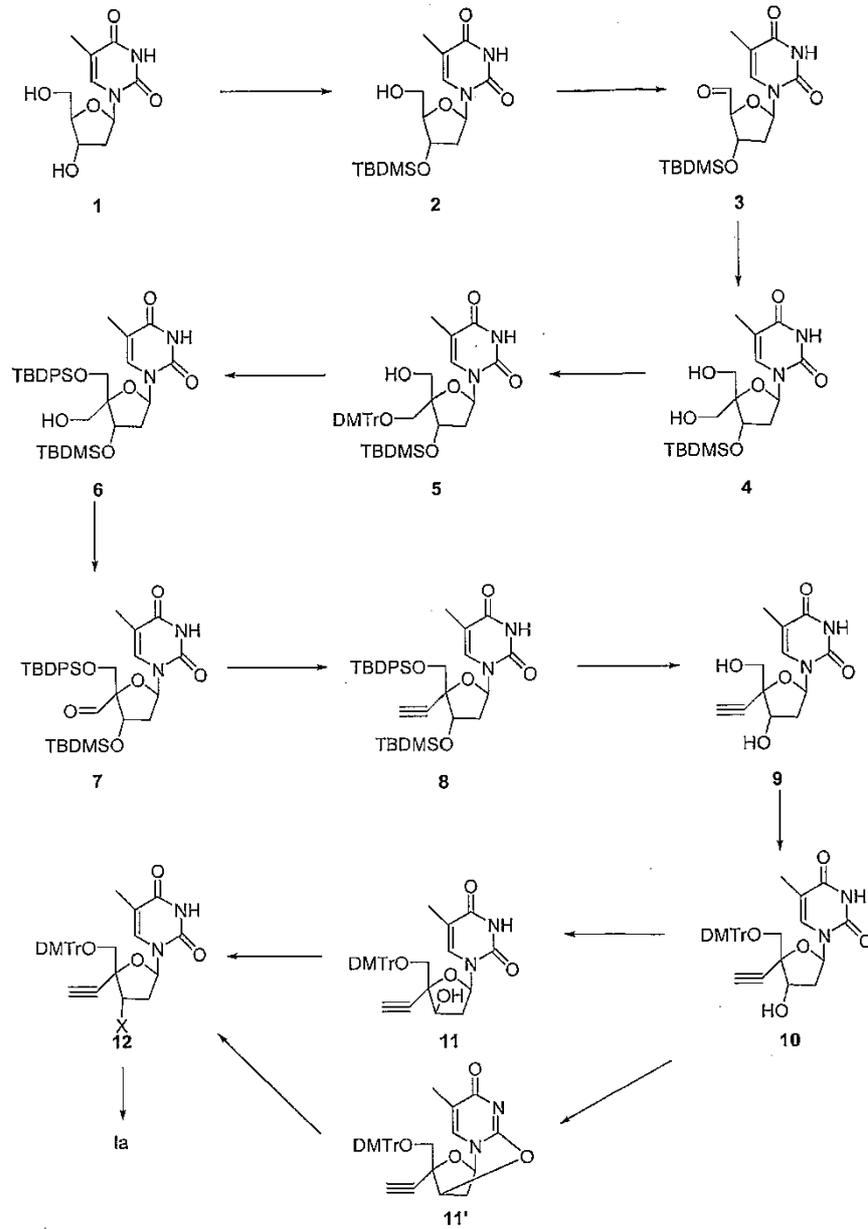


FIGURA 3

