

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 257**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/32** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/US2013/035042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13778039 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2838538**

54 Título: **Ésteres de ciclopropanocarboxilato de análogos de purinas**

30 Prioridad:

**20.04.2012 US 201261635931 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2017**

73 Titular/es:

**ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
5F., No.25-1, Sec.4, Ren-ai Rd., Da-an Dist.  
Taipei City 10685, Taiwan, CN**

72 Inventor/es:

**CHERN, JI-WANG;  
LAI, SHIN-YU y  
CHANG, PEI-TEH**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 621 257 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

Ésteres de ciclopropanocarboxilato de análogos de purinas

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a derivados de ésteres ciclopropanocarboxilato de ganciclovir y compuestos intermedios, a la preparación y al uso de estos.

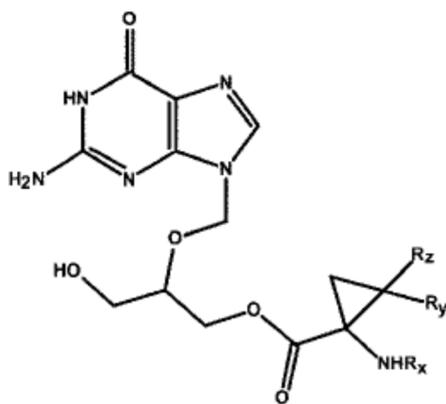
## 10 Antecedentes de la invención

La patente de los Estados Unidos núm. 4,162,328 describe ésteres de ácidos ciclopropano carboxílicos para usar como pesticidas. La patente de los Estados Unidos núm. 7846937 describe ésteres ciclopropanocarboxilato de aciclovir. Majumdar y otros describen profármacos del monoéster de ganciclovir dipeptídicos (GCV), de los cuales Val-Val-GCV demuestra una excelente permeabilidad corneal y estabilidad química, alta solubilidad acuosa, y sustancial actividad antiviral *in vivo* contra el virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) (Ocul Pharmacol Ther. 2005; 21 (6):463-74).

La publicación de patente de los Estados Unidos núm. 20110112117 describe un tratamiento de enfermedades relacionadas con el virus del herpes. La publicación de patente de los Estados Unidos núm. 20090270428 describe ésteres ciclopropanocarboxilato de aciclovir. La publicación de patente de los Estados Unidos núm. 20080146591 describe nuevas formas de dosificación farmacéuticas que comprenden clorhidrato de valganciclovir. La patente de los Estados Unidos núm. 5543414 describe acil ésteres de aminoácidos aquirales de ganciclovir y sus derivados.

## 25 Resumen de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (T)



Fórmula (T)

45

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

50  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $(C_1-C_6)$ alquilo; y  $R_y$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo, halo $(C_1-C_6)$ alquilo,  $(C_6-C_{18})$ arilo, halo $(C_6-C_{18})$ arilo, o  $(C_3-C_{18})$ heteroarilo.

En una modalidad de la invención, en donde  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y  $R_y$  es metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 2-furilo, o 2-piridilo.

55 En otra modalidad de la invención, en donde  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno; y  $R_y$  es metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 2-furilo, o 2-piridilo.

En otra modalidad de la invención, en donde  $R_x$  es metilo; y  $R_z$  es hidrógeno.

60 En otra modalidad de la invención, el compuesto antes mencionado se selecciona del grupo que consiste en 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico, 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-fenil-ciclopropanocarboxílico, 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico, 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-metil-ciclopropanocarboxílico, 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico, 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-

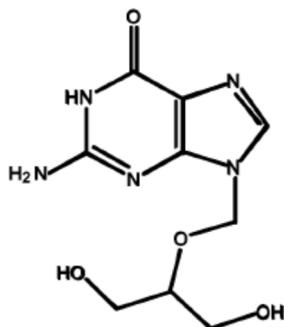
65

amino-2-furan-2-il-ciclopropanocarboxílico, y 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il-metoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-piridin-2-il-ciclopropanocarboxílico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto como se mencionó anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptables.

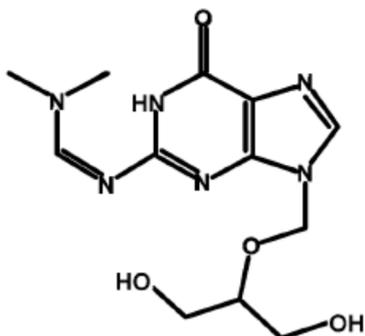
Además en otro aspecto, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto como se reivindicó anteriormente, que comprende:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (W)



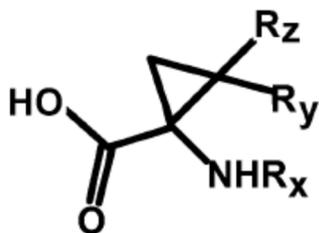
Fórmula (W)

con una mezcla de dimetilforamida/dimetilacetamida para proporcionar un compuesto de la Fórmula (X);



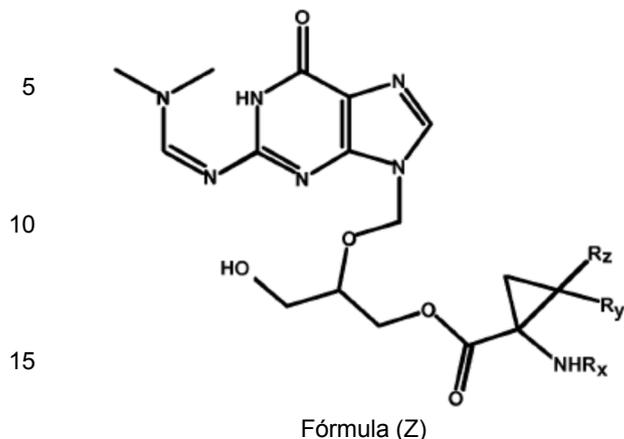
Fórmula (X)

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de la Fórmula (Y)



Fórmula (Y)

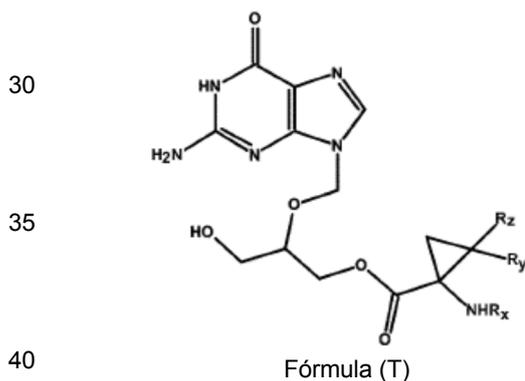
en donde  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $(C_1-C_6)$ alquilo; y  $R_y$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo, halo $(C_1-C_6)$ alquilo,  $(C_6-C_{18})$ arilo, halo $(C_6-C_{18})$ arilo, o  $(C_3-C_{18})$ heteroarilo para proporcionar un compuesto de la Fórmula (Z)



20 (3) en donde  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $(C_1-C_6)$ alquilo; y  $R_y$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo, halo $(C_1-C_6)$ alquilo,  $(C_6-C_{18})$ arilo, halo $(C_6-C_{18})$ arilo, o  $(C_3-C_{18})$ heteroarilo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (Z) con metanol y ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de Fórmula (T), en donde:  $R_x$  y  $R_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $(C_1-C_6)$ alquilo; y  $R_y$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo, halo $(C_1-C_6)$ alquilo,  $(C_6-C_{18})$ arilo, halo $(C_6-C_{18})$ arilo, o  $(C_3-C_{18})$ heteroarilo.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (T)



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

$R_x$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo;  
 $R_y$  es hidrógeno,  $(C_1-C_6)$ alquilo, halo $(C_1-C_6)$ alquilo,  $(C_6-C_{18})$ arilo, halo $(C_6-C_{18})$ arilo, o  $(C_3-C_{18})$ heteroarilo; y  
 $R_z$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo.

50 Además en otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se mencionó anteriormente para usar en el tratamiento de una infección del virus del herpes. La infección del virus del herpes puede ser infección por virus del herpes simple, infección por herpes zóster, o infección por citomegalovirus.

55 Los aspectos anteriores y otros resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la modalidad preferida en conjunto con los dibujos siguientes.

Los dibujos adjuntos ilustran una o más modalidades de la invención y, junto con la descripción escrita, sirven para explicar los principios de la invención. Donde quiera que sea posible, los mismos números de referencia se usan a lo largo de todos los dibujos para referirse a los mismos elementos o similares de una modalidad.

60 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la estabilidad acuosa del Compuesto 3 en soluciones tamponadas de diversos valores de pH a 40° C.

65 La Figura 2 muestra los resultados de la evaluación morfológica del efecto del Compuesto 3 sobre el efecto citopatogénico de HSV-1 en células Vero. La inoculación de HSV-1 en las células Vero activó efectos citopatogénicos

(panel superior izquierdo). La morfología de las células Vero sin inoculación de HSV-1 se muestra en el panel inferior izquierdo. Las células Vero inoculadas con HSV-1 (a una titulación de  $10^{-4}$ ) se trataron con ganciclovir (GCV) o el Compuesto 3 a diferentes concentraciones durante 4 días. El Compuesto 3 redujo los efectos citopatogénicos de HSV-1 en las células Vero de manera dependiente de la concentración.

5

La Figura 3 muestra la reducción de la queratitis mediante el suministro local del compuesto 3 en ratones inoculados con HSV-1. Cada uno de los ratones se inoculó con HSV-1 y se trató con gotas para los ojos que contenían el compuesto 3 o

10

ganciclovir (GCV) en solución salina tres veces al día. Los efectos del Compuesto 3 y GCV sobre el desarrollo de opacidad corneal y queratitis se registraron, se les asignó una puntuación y se fotografiaron mediante una cámara microscópica. El vehículo fue solución salina solamente.

15

Las Figuras 4-5 son curvas de concentración en plasma del Compuesto 3 (línea de trazos, éster o forma de profármaco) y su metabolito (línea continua, producto de la hidrólisis, ganciclovir (GCV), que muestra la concentración del fármaco en plasma contra el tiempo después de una dosis oral del Compuesto 3 en ratas (25 mg/kg) y ratones (26,5 mg/kg), respectivamente.

Descripción detallada de la invención

20

Definiciones

25

Los métodos citados en la presente descripción pueden llevarse a cabo en cualquier orden de los eventos citados que sea lógicamente posible, así como el orden citado de eventos. Además, cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor del intervalo, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor del intervalo o declarado en ese intervalo establecido se incluye dentro de la invención.

30

A menos que se indique de cualquier otra manera, las palabras y frases que se presentan en este documento tienen sus significados habituales para un experto en la técnica. Las siguientes explicaciones de algunos términos están destinadas a ser ilustrativas en lugar de exhaustivas. Estos términos tienen sus significados habituales dados por el uso en la técnica y, además, incluyen las siguientes explicaciones.

35

El término "y/o" se refiere a cualquiera de los artículos, cualquier combinación de los artículos, o todos los artículos con los que se asocia este término.

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

40

Los valores específicos y preferidos enumerados más abajo para radicales, sustituyentes e intervalos, son sólo ilustrativos, no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

45

Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un motivo o sustituyente. Por ejemplo, el motivo  $-\text{CONH}_2$  se une a través del átomo de carbono.

El término "amino" se refiere a  $-\text{NH}_2$ . El grupo amino puede estar sustituido opcionalmente como se define en la presente descripción por el término "sustituido".

50

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$  que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (iso-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-butilo (sec-butilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-2-propilo (ter-butilo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo.

55

El alquilo puede ser un radical de hidrocarburo monovalente, como se describió y se ejemplificó anteriormente, o puede ser un radical de hidrocarburo divalente (es decir, alquilenilo).

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en donde al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo, o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares. El arilo puede ser opcionalmente un radical divalente, lo que proporciona de esta manera un arileno.

60

El arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más alquilo, alquilenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcocarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato,

65

sulfamoilo, sulfamamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo,  $NR^xR^y$  y/o  $COOR^x$ , en donde cada  $R^x$  y  $R^y$  son independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o hidroxilo.

5 Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. Similarmente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

10 El término "heteroarilo" se define en la presente descripción como un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre en un anillo aromático, y que puede estar sustituido o no. El heteroarilo puede ser opcionalmente un radical divalente, lo que proporciona de esta manera un heteroarileno.

15 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitaciones, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-indolilo, 4*H*-quinolizínulo, 4*H*-carbazolilo, acridínulo, benzo[*b*]tienilo, benzotiazolilo, β-carbolínulo, carbazolilo, cromenilo, cinaolinilo, dibenzo[*b,d*]furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolisínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridínulo, naptó[2,3-*b*], oxazolilo, perimidínulo, fenantridínulo, fenantrolínulo, fenarsazínulo, fenazínulo, fenotiazínulo, fenoxatiínulo, fenoxazínulo, fthalazínulo, pteridínulo, purínulo, piranilo, pirazínulo, pirazolilo, piridazínulo, piridilo, pirimidínulo, pirrolilo, quinazolínulo, quinolilo, quinoxalínulo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y xantenilo. En una modalidad el término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que contiene carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo de oxígeno diferente del peróxido, azufre, y N(*Z*) en donde *Z* está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. En otra modalidad heteroarilo indica un heterociclo bicíclico ortofusionado de aproximadamente ocho a diez átomos de los anillos derivados de los mismos, en particular un benzo-derivado o uno derivado por fusión de un propileno, o dirradical de tetrametileno al mismo.

25 El heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfínulo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfínulo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfinamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo,  $NR^xR^y$  y/o  $COOR^x$ , en donde cada  $R^x$  y  $R^y$  son independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o hidroxilo.

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a compuestos iónicos, en donde un compuesto no iónico original se modifica al obtener las sales de ácidos o bases de estas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales y sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas pueden incluir las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos pueden incluir aquellas tales como acético, 2-acetoxibenzoico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, etano disulfónico, fórmico, fumárico, gentisínico, glucarónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, isetiónico, isonicotínico, láctico, maleico, málico, mesilato o metanosulfónico, oxálico, pamoico (1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), pantoténico, fenilacético, propiónico, salicílico, sulfanílico, toluenosulfónico, esteárico, succínico, tartárico, bitartárico, y similares. Ciertos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos. Para un estudio de las sales farmacéuticamente aceptables ver, por ejemplo, Berge y otros, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66(1), 1-19, que se incorpora en la presente como referencia.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas ácidas o bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de muchas sales adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra edición, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

60 El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad de la composición para la prevención y el tratamiento tópico de infecciones de virus del herpes simple en seres humanos que sea eficaz en el tratamiento de la infección del virus del Herpes al eliminar o inhibir el crecimiento del virus del Herpes, lo que provoca que el virus del Herpes pierda patogenicidad, o cualquier combinación de estos.

Las sales de los compuestos pueden prepararse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos pueden prepararse al hacer reaccionar la base o el ácido apropiados con un equivalente estequiométrico del compuesto.

65

El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier vía apropiada a la afección a tratar, que incluye pero sin limitaciones, las vías oral, inhalación, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, ocular, intranasal, rectal, tópica, sublingual, bucal, etcétera. En general se prefiere la administración oral o tópica para el tratamiento de una infección del virus del herpes descrito en la presente. La administración ocular se prefiere para el tratamiento de la queratitis infectada por virus del herpes simple.

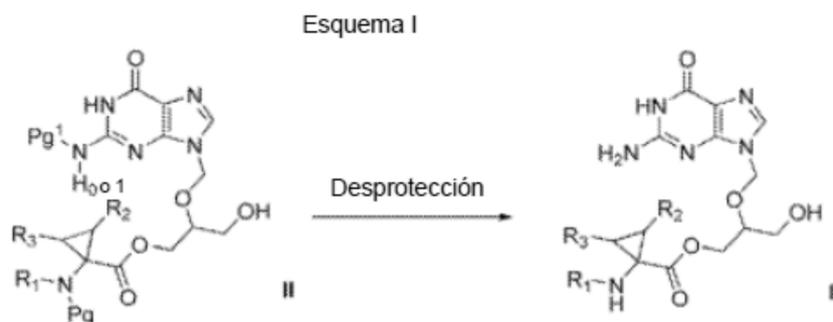
La invención se refiere a ésteres ciclopropanocarboxilato de ganciclovir, que muestran una estabilidad inesperada a una condición ácida o básica. Por ejemplo, el Compuesto **3** muestra una vida media más larga (es decir, estabilidad) en comparación con el valganciclovir [Dimitrois y otros, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31, 879-894 (2005)] cuando se incubaba en una solución acuosa de pH 1, 4, 7,4 o 10 (Figura 1). Esta estabilidad acuosa inesperada es beneficiosa cuando se produce una formulación farmacéutica que tiene un vehículo acuoso tal como una solución oftálmica o pomada.

Métodos para producir los compuestos de Fórmula (T).

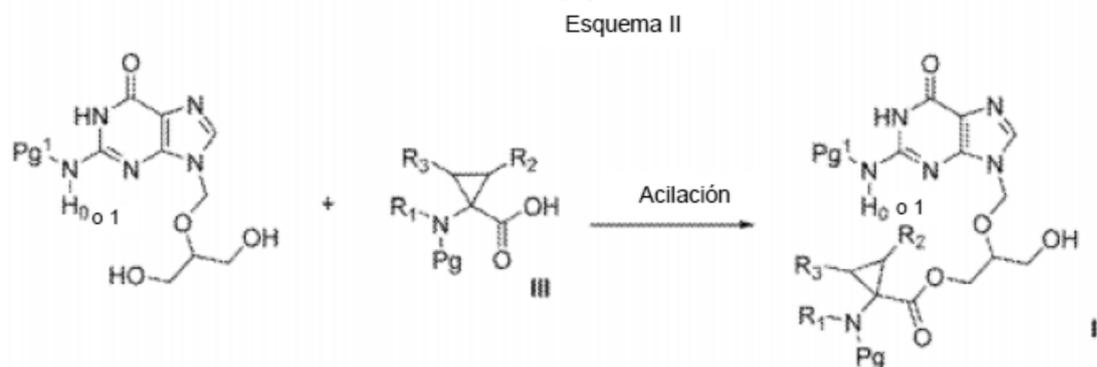
Los métodos ilustrativos para producir los compuestos descritos en la presente se describen en los ejemplos de la presente descripción más abajo.

Generalmente, un compuesto de fórmula T puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula II donde Pg y Pg<sup>1</sup> representan grupos protectores de amino adecuados (Esquema I).

Un compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con un reactivo adecuado para eliminar los grupos protectores sin afectar negativamente el compuesto de Fórmula I. La condición usada para eliminar un grupo protector depende de la naturaleza química del grupo protector y de los otros grupos funcionales del compuesto, y están dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula II, donde Pg es *t*-butiloxi-carbonilo, Pg<sup>1</sup> es *N,N*-dimetilformilo, se hace reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoro acético en un disolvente adecuado tal como dicloruro de metileno para proporcionar un compuesto de fórmula I.



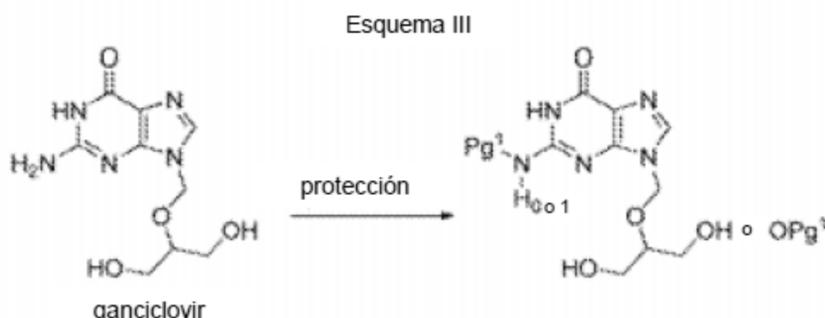
En general, un compuesto de fórmula II en donde Pg es un grupo protector de amino puede prepararse a partir de ganciclovir protegido y un compuesto de fórmula III, donde Pg representa un grupo protector de amino adecuado tal como un grupo *t*-butiloxi-carbonilo (Esquema II).



El ganciclovir protegido se combina con un compuesto de fórmula III en condiciones de una reacción de acilación. Las reacciones de acilación para transferir un compuesto de fórmula III abarcan una reacción de formación de éster similar a las que se usan convencionalmente en la técnica y pueden aplicarse, además, métodos sintéticos usados en ella. Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acoplamiento bien conocidos tales como carbodiimidas con o sin el uso de aditivos bien conocidos tales como dimetilaminopiridina, 1-hidroxibenzotriazol, etcétera, para facilitar la esterificación. Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acilación bien conocidos tales como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo con o sin dimetilformamida para activar un compuesto de Fórmula III. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, etcétera. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como dicloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, piridina y similares.

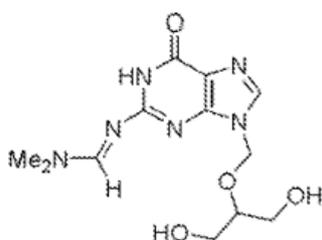
En general, un compuesto de ganciclovir protegido donde  $Pg^1$  es un grupo protector de amino puede prepararse a partir de ganciclovir y un grupo protector de amino adecuado (Esquema III).

El ganciclovir se combina con un reactivo de protección en una condición adecuada en dependencia de la solubilidad y la naturaleza química del reactivo. Por ejemplo, un reactivo conocido de protección de amino, hidroxilo, tal como el cloruro de trimetilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, y el cloruro de trifenilmetilo pueden usarse como un grupo protector de amino o hidroxilo de ganciclovir. Por ejemplo, los reactivos de protección de amino bien conocidos tales como dimetilamina dimetil acetal, dimetilamina dietil acetal, dimetilamina difenil acetal pueden servir como un grupo protector de amino de ganciclovir. La reacción puede llevarse a cabo, además, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, etcétera. La reacción de protección cuando se usa un reactivo protector de amino o hidroxilo se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como bicloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, piridina, etcétera. La reacción de protección cuando se utiliza dimetilamina dialquil acetal se lleva a cabo en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, etcétera, en una condición de reflujo.



#### Ejemplo 1

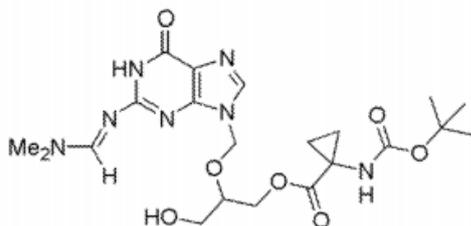
Preparación de *N'*[9-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoximetil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il]-*N,N*-dimetil-formamidina (compuesto intermediario 1)



Una mezcla de ganciclovir (2,04 g; 8 mmol) y DMF-DMA (6 ml) en 75 ml de MeOH se calentó hasta reflujo durante 10 horas. El disolvente orgánico se evaporó al vacío. El sólido residual se recrystalizó mediante MeOH para rendir 2,135 g (86 %) del compuesto 1 como un cristal blanco; mp: 226-227 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 5H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 4,60 (t,  $J = 5,6$ , 2H), 5,51 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  158,0, 157,6, 157,4, 150,0, 138,6, 119,3, 80,3, 71,4, 60,8, 40,7, 34,6. ESI-MS:  $m/z$  311,1  $[M + H]^+$ .

#### Ejemplo 2

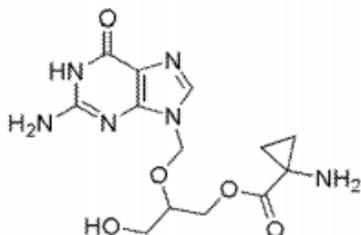
Preparación del 2-[2-(dimetilamino-metileneamino)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi]-3-hidroxi-propil éster del ácido *ter*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 2)



Una suspensión del compuesto 1 (2,13 g; 6,9 mmol) y EDC (1,98 g; 10,3 mmol) en 80 ml de piridina anhidra se añadió a una solución de ácido *N*-Boc-ciclopropilamino carboxílico 1,52 g (7,57 mmol) y dimetil aminopiridina 85 mg (0,7 mmol) en 20 ml de piridina anhidra por porciones a temperatura ambiente durante 48 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 3,5 X 12 cm con eluyente MeOH CHCl<sub>3</sub> = 1/19) para proporcionar el compuesto 2 (1,5 g, 44 %) como líquido. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,59 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 12 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), <sup>13</sup>C NMR δ 18,3, 28,7, 34,8, 35,4, 41,6, 49,6, 62,3, 65,1, 72,9, 78,3, 80,5, 120,1, 140,6, 152,2, 158,5, 159,3, 160,0, 160,1, 174,4. ESI-MS: *m/z* 494,2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) calc para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z*, 494,2363; encontró 494,2378.

### Ejemplo 3

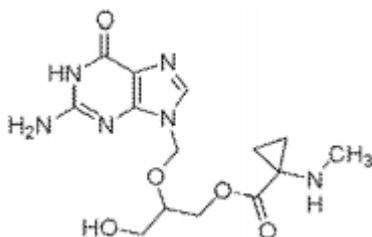
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il metoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 3)



A una solución del compuesto 2 (1,5 g; 3,0 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió TFA (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla generó precipitados. El sólido se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 3,5 X 12 cm con eluyente 5 % TEA en MeOH / CHCl<sub>2</sub> = 3 / 7). El rendimiento del producto combinado del compuesto 3 fue 900 mg (90 %) como un sólido blanco. mp: > 300 °C (durante la prueba, el color del compuesto 3 se volvió marrón a 210 °C). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 1,22 (t, 2H), 1,30 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 11,8 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,8 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), <sup>13</sup>C NMR δ 15,2, 30,7, 35,5, 61,9, 62,6, 66,1, 72,7, 78,1, 117,5, 139,8, 153,3, 155,7, 159,4, 172,2. ESI-MS: *m/z* 339,1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) calc para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z*, 339,1417; encontró 339,1423.

### Ejemplo 4

2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 4)

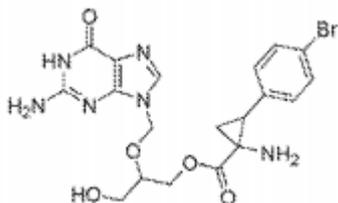


(El Compuesto 4 se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. Rendimiento (YD): 63%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 1,24 (t, 2H), 1,52 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* =

11,8 Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J = 10,2$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,85 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  12,1, 31,7, 42,5, 62,1, 62,8, 66,3, 72,7, 78,3, 117,5, 139,8, 153,2, 155,9, 159,4, 172,6. ESI-MS:  $m/z$  353,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI) calc para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$ , 339,1573; encontró 339,1563.

#### 5 Ejemplo 5

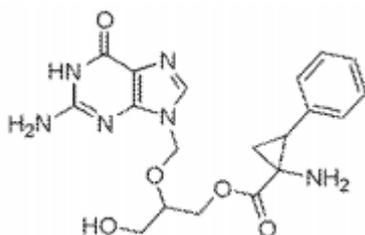
2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 5)



El Compuesto **5** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. YD: 30%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,29 (dd,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,87 (s, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17,0, 30,4, 39,5, 61,9, 62,6, 65,7, 72,7, 78,7, 117,5, 119,1, 130,1, 131,2, 136,7, 139,8, 153,3, 155,7, 159,4, 172,2. ESI-MS:  $m/z$  515,1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

#### 25 Ejemplo 6

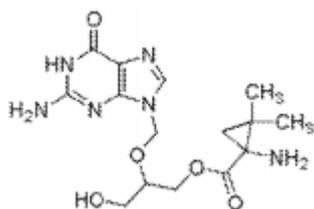
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 6)



El Compuesto **6** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. YD: 43 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (dd,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,32 (dd,  $J = 10,6$  Hz,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,86 (s, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17,1, 17,4, 30,1, 31,0, 39,2, 40,0, 61,9, 62,6, 65,7, 72,6, 78,7, 117,5, 125,4, 128,1, 129,2, 137,8, 139,8, 153,3, 155,7, 160,1, 172,0, 172,2. ESI-MS:  $m/z$  415,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI) calc para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$ , 415,1730; encontró 415,1726.

#### Ejemplo 7

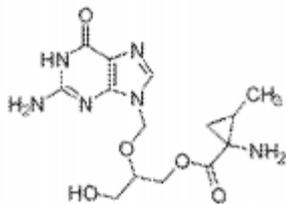
Preparación del 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2,2-dimetil-1-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 7)



El Compuesto **7** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. YD: 68%, mp = > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1,28 (s, 3H), 1,30 (d,  $J = 6,9$ , 1H), 1,33 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,9$ , 1H), 3,62 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,08 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,30 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  15,2, 19,1, 20,2, 25,2, 26,4, 42,4, 61,9, 62,6, 66,1, 72,5, 78,1, 117,5, 140,1, 153,5, 155,7, 160,1, 171,6. ESI-MS:  $m/z$  367,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI) calc para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$ , 367,1730; encontró 367,1732.

## Ejemplo 8

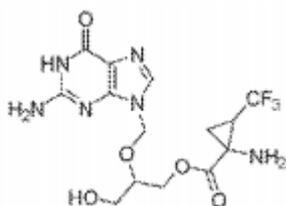
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-metil-1-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 8)



El Compuesto **8** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3, YD: 73%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  0,75-0,85 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 1,24 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1,5H), 1,52 (m, 0,5H), 1,57 (m, 0,5H), 1,80 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,29 (dd,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  353,2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

## Ejemplo 9

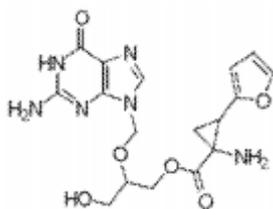
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 9)



El Compuesto **9** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3, YD: 35%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,27 (dd,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,85 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  407,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

## Ejemplo 10

2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-furan-2-il-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 10)

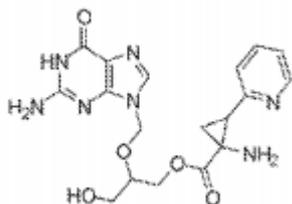


El Compuesto **10** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. YD: 30 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1,79 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,06 (dd,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 4,23 (dd,  $J = 9,4$  Hz,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,35-6,36 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  16,0, 17,3, 30,3, 31,4, 39,2, 40,4, 61,9, 62,6, 65,7, 72,6, 78,7, 108,4, 110,9, 128,1, 137,8, 142,3, 148,9, 153,3, 155,7, 160,1, 172,0, 172,1. HRMS (ESI) calc para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_6$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$   $m/z$ , 405,1523; encontró 405,1517.

## Ejemplo 11

2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-pyridin-2-il-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 11)

65



5

10 El Compuesto **11** se sintetizó mediante el uso de un método similar al descrito en los Ejemplos 2 y 3. YD: 16 %. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2,01 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR δ 16,7, 17,1, 30,6, 31,48, 39,3, 40,8, 61,7, 62,6, 66,1, 72,8, 78,8, 108,4, 110,9, 128,1, 137,8, 142,3, 148,9, 152,3, 155,6, 160,1, 173,0, 173,2.

15

#### Ejemplo 12

Estabilidad hidrolítica del Compuesto 3 y análogos de este

20 El Compuesto 3 y sus análogos (2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il metoxi)-3-hidroxiopropil ésteres del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico sustituidos) se sometieron a prueba para determinar la estabilidad hidrolítica en una solución tamponada con fosfato de diversos pH (1, 4, 7,4, 10) a una concentración de 1 mg/ml y 40 °C, mediante el uso de una técnica de HPLC semiautomatizada durante el período de 12 horas. El ácido clorhídrico de 0,1 *N* se usó para la solución de pH 1.

25

Las muestras se inyectaron manual y repetidamente en el HPLC a intervalos de tiempo específicos a temperatura ambiente. Las áreas de los picos de los compuestos se controlaron mediante detección de UV. El Compuesto 3 fue estable en una solución ácida (pH 4) con  $T_{1/2} > 300$  horas. En las condiciones fisiológicas (pH = 7,4), su valor de vida media ( $T_{1/2}$ ) fue de 53 horas (Figura 1). Los valores de vida media ( $T_{1/2}$ , a pH 7,4, 40 °C) de sus análogos, de los Compuestos **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** fueron de 85, 75, 68, 58, 33, 29, 43 horas, respectivamente. El "valor de vida media,  $T_{1/2}$ " se refiere al tiempo requerido para una mitad de la cantidad total de un compuesto en una solución para ser degradado por los procesos de hidrólisis cuando la velocidad de eliminación es casi exponencial. La vida media se calculó de la siguiente manera: El área del pico de la muestra del compuesto se controló en un período de 12 horas a intervalos de 2 horas, y se graficó contra el tiempo para cada uno de los tampones que se probaron. Un cálculo de primer orden se usó para determinar la velocidad constante para cada tampón sobre la pérdida del área del pico en el tiempo.

35

#### Ejemplo 13

40 Solubilidad acuosa del Compuesto 3 y análogos de este

Se analizó la solubilidad del Compuesto **3** y sus análogos (2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il metoxi)-3-hidroxiopropil ésteres del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico sustituidos).

45 El procedimiento del experimento de solubilidad se modificó debido a las estabilidades químicas. Brevemente, a un exceso de un compuesto de prueba se añadió 0,5 ml de agua en un frasco pequeño de un ml, se llevó al equilibrio previamente, y después se sometió a sonicación a 23 °C durante 3 min. Las alícuotas se filtraron y se analizaron para determinar los contenidos del fármaco. La concentración de cada compuesto se determinó mediante HPCL, a  $\lambda = 254$  nm, 23° C. La alícuota que contiene el analito se diluyó 100X debido al límite de detección del instrumento. Los resultados mostraron que la solubilidad acuosa del Compuesto **3** fue de 180 mg/ml, lo cual fue superior al ganciclovir (solubilidad 2,6 mg/ml). La solubilidad de los compuestos **4**, **5**, **6**, **7**, **9**, **10**, **11** fue de 227, 155, 170, 213, 261, 260, 253 mg/ml, respectivamente.

50

#### Ejemplo 14

55

*Actividad anti-HSV in vitro* del 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro- purin-9-il metoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (**Compuesto 3**)

60 Se cultivaron células epiteliales humanas (HEp-2) en MEM suplementado con 10 % de suero fetal bovino y 10 % de suero de ternero recién nacido. Las células Vero se cultivaron en RPMI-1640 y 10 % de suero de ternero recién nacido activado por calor. En el medio estaban presentes penicilina (1000 I.U/ml), estreptomycin (100 µg/ml), y tampón de bicarbonato, y las células se mantuvieron a 37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>, atmósfera húmeda, y se subcultivaron 2~3 veces a la semana.

65 La actividad antiviral del Compuesto **3** se determinó mediante la evaluación de la atenuación de los efectos citopáticos inducidos por HSV-1 en las células Vero. Las células Vero (10 000 células/pocillo) en una placa de cultivo de 96 pocillos

se infectaron con una solución del virus HSV-1 en diluciones crecientes ( $10^{-3}$  a  $10^{-5}$ ) en medio L15. Después de 2 horas de incubación el virus no adsorbido se eliminó, la monocapa celular se lavó con PBS. Después, se añadieron diferentes concentraciones del Compuesto 3 y ganciclovir, los cuales se han identificado como no tóxicos para las células Vero, y se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 7 días. Cada 24 horas los efectos citopáticos se observaron y fotografiaron bajo el microscopio (Figura 2). La actividad anti-HSV-1 se determinó por inhibición del efecto citopático en comparación con el control. Los efectos citopáticos después de la propagación de HSV-1 entre las células Vero se cuantificaron en términos de 50 % de la dosis infectiva del cultivo de tejido (TCID<sub>50</sub>, que se usó para determinar el título infeccioso de HSV-1 que puede causar efectos citopáticos en cultivo).

#### 10 Ejemplo 15

Actividad anti-HSV in vivo del 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il metoxi)-3-hidroxipropil éster del ácido 1-Aminociclopropanocarboxílico (Compuesto 3)

15 El efecto del Compuesto 3 sobre la queratitis herpética se investigó en ratones con inoculación corneal de HSV-1. Los ratones Balb/c (de ocho semanas de edad, 25 g de peso corporal) se anestesiaron con isoflurano, y el epitelio de ambas córneas izquierda y derecha se raspó ligeramente en un patrón de trama cruzada (cuatro rasguños horizontales y cuatro verticales) con una aguja de calibre 26 bajo microscopio. La córnea del ratón se inoculó con 5  $\mu$ l de suspensión de HSV-1 que contenía  $2,5 \times 10^6$  unidades formadoras de placas (PFU), o solución salina como control. Después de las  
20 inoculaciones, los ratones se asignaron al azar a los grupos de tratamiento (4-5 ratones por grupo), con ambos ojos tratados con el Compuesto 3 o ganciclovir o vehículo (solución salina) después de anestesiarnos ligeramente. Ocho horas después de la inoculación de HSV-1, se aplicó 1 gota (10  $\mu$ l) de solución al 0,34 % o 0,2 % p/v del compuesto 3 o ganciclovir en solución salina con un agente antifúngico (anfotericina B 0,05 p/v) a cada ojo diariamente, 3 veces al día. La queratitis se clasificó, se registró y se asignó una puntuación diariamente durante 21 días, y los ojos se examinaron  
25 con una cámara microscópica a intervalos frecuentes.

En el día 14, se encontró opacidad corneal en el grupo tratado con vehículo, y fue mucho más significativa que en el grupo tratado con ganciclovir (GCV) o el Compuesto 3. En el día 21, la gravedad de los síntomas de la enfermedad ocular tales como la opacidad corneal, queratitis estromal y blefaritis (úlceras que se extiende más allá de los párpados) aumentó en el grupo tratado con vehículo. El tratamiento con ganciclovir redujo la gravedad de la queratitis estromal y la opacidad corneal drásticamente, pero la blefaritis se mantuvo. El Compuesto 3, después de un suministro ocular a largo plazo, eliminó las morfologías de queratitis extraocular casi completamente (Figura 3).

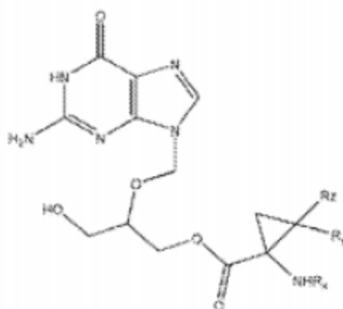
#### 35 Ejemplo 16

Estudios farmacocinéticos del 2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il metoxi)-3-hidroxipropil éster del ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (compuesto 3)

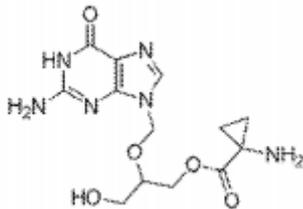
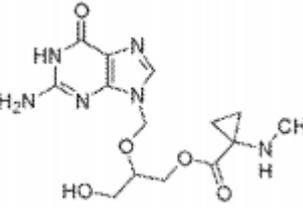
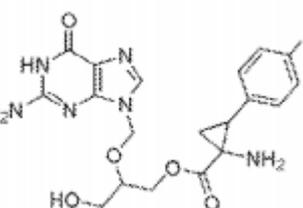
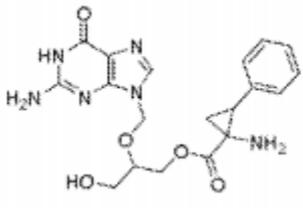
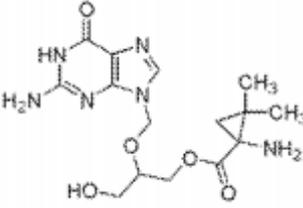
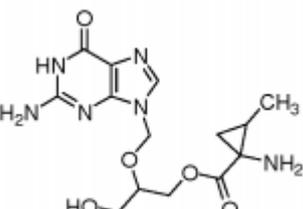
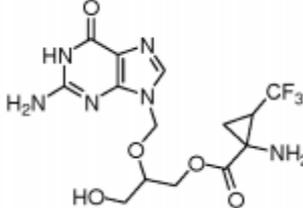
40 La absorción oral del Compuesto 3 se estudió a una dosis de 34 mg/kg. Se usaron ratas SD machos (250-300 g). Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche (12-18 h) con libre acceso al agua. La solución recién preparada del compuesto en agua DI se administró mediante sonda oral (1 ml). Las muestras de sangre (200  $\mu$ l) se extrajeron de las venas de la cola a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 5, 16 horas. Experimentos similares se llevaron a cabo a una dosis de 26,5 mg/kg con ratones Balb-c machos (20-25 g), excepto que se administró 0,2 ml de la solución recién preparada del compuesto. Las muestras de sangre (200  $\mu$ l) se extrajeron de los corazones a los 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 220, 300, 480 min.

En comparación con el ganciclovir (GCV), la biodisponibilidad del Compuesto 3 es mejor que la del ganciclovir. Las Figuras 4-5 muestran las concentraciones plasmáticas del Compuesto 3 (línea de puntos) y su metabolito ganciclovir (GCV; línea continua) a diversos puntos de tiempo en ratas (Figura 4) o ratones (Figura 5) después de la administración del fármaco mediante el uso de análisis por HPLC ( $n \geq 5$ ).

Un compuesto de Fórmula (T):



Fórmula (T)

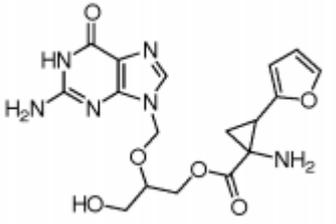
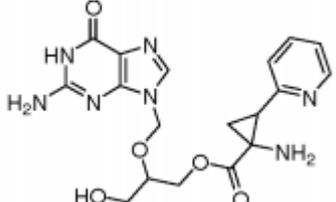
Número del compuesto	Nombre químico	Estructura	Sustituyentes de la Fórmula (T)
Comp. 3	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = hidrógeno R <sub>z</sub> = hidrógeno
Comp. 4	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = metilo R <sub>y</sub> = hidrógeno R <sub>z</sub> = hidrógeno
Comp. 5	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro -purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-Amino-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = 4-bromofenilo R <sub>z</sub> = hidrógeno
Comp. 6	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-fenil-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = fenilo R <sub>z</sub> = hidrógeno
Comp. 7	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = metilo R <sub>z</sub> = metilo
Comp. 8	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-amino-2-metil-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = metilo R <sub>z</sub> = hidrógeno
Comp. 9	2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro- purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxiopropil éster del ácido 1-Amino-2-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico		R <sub>x</sub> = hidrógeno R <sub>y</sub> = trifluorometilo R <sub>z</sub> = hidrógeno

5

10

15

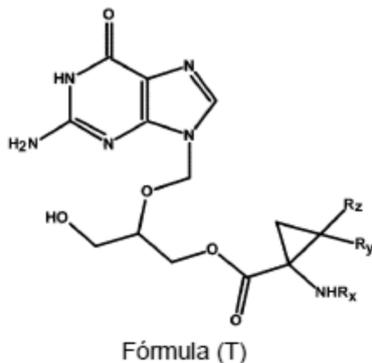
20

<p>Comp. 10</p>	<p>2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxipropil éster del ácido 1-amino-2-furan-2-il-ciclopropanocarboxílico</p>		<p>R<sub>x</sub> = hidrógeno R<sub>y</sub> = 2-furilo R<sub>z</sub> = hidrógeno</p>
<p>Comp. 11</p>	<p>2-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxipropil éster del ácido 1-amino-2-piridin-2-il-ciclopropanocarboxílico</p>		<p>R<sub>x</sub> = hidrógeno R<sub>y</sub> = 2-piridilo R<sub>z</sub> = hidrógeno</p>

R<sub>x</sub> y R<sub>z</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y  
R<sub>y</sub> es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 2-furilo, o 2-piridilo.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (T)

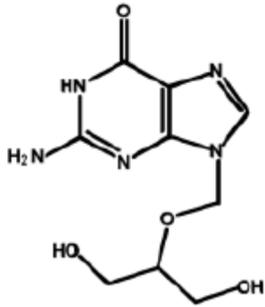


o una sal farmacéuticamente aceptable de este,  
en donde

Rx y Rz son cada uno independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo; y  
Ry es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, halo(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, o (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)heteroarilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde  
Rx y Rz son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y  
Ry es metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 2-furilo, o 2-piridilo.
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde  
Rx y Rz son cada uno independientemente hidrógeno; y  
Ry es metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 2-furilo, o 2-piridilo.
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde  
Rx es metilo; y  
Rz es hidrógeno.
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que  
consiste en:  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro -purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-(4-bromo-fenil)-  
ciclopropanocarboxílico,  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin- 9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-fenil-  
ciclopropanocarboxílico,  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin- 9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2,2-dimetil-  
ciclopropanocarboxílico,  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin- 9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-metil-  
ciclopropanocarboxílico,  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro- purin-9-ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-trifluorometil-  
ciclopropanocarboxílico,  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9- ilmetoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-furan-2-il-  
ciclopropanocarboxílico, y  
2-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il-metoxi)-3-hidroxi-propil éster del ácido 1-amino-2-piridin-2-il-  
ciclopropanocarboxílico.
6. Un método para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:  
(1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (W)

5



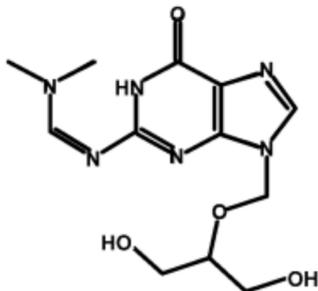
10

Fórmula (W)

15

con una mezcla de dimetilformamida/dimetilacetamida para proporcionar un compuesto de la Fórmula (X);

20



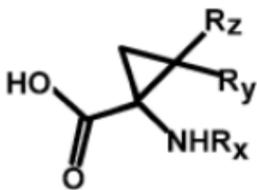
25

Fórmula (X)

30

(2) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (X) con un compuesto de la Fórmula (Y),

35



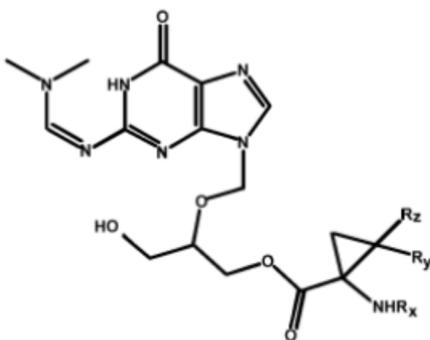
40

Fórmula (Y)

45

en donde  $\text{R}_x$  y  $\text{R}_z$  son cada uno independientemente hidrógeno o ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )alquilo; y  $\text{R}_y$  es ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )alquilo, halo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )alquilo, ( $\text{C}_6-\text{C}_{18}$ )arilo, halo( $\text{C}_6-\text{C}_{18}$ )arilo, o ( $\text{C}_3-\text{C}_{18}$ )heteroarilo, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (Z),

50



55

Fórmula (Z)

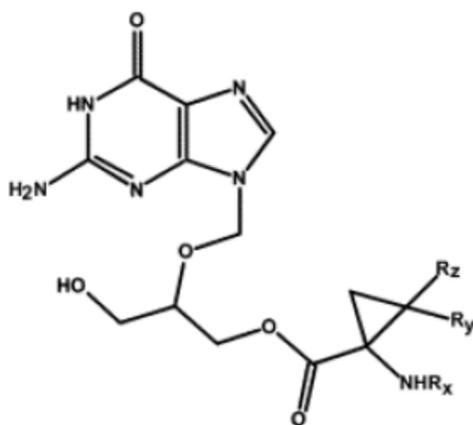
60

65

en donde Rx y Rz son cada uno independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo; y Ry es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, halo(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, o (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)heteroarilo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (Z) con metanol y ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de Fórmula (T), en donde Rx y Rz son cada uno independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo; y Ry es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, halo(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, o (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)heteroarilo.

7. Un compuesto de Fórmula (T)



Fórmula (T)

o una sal farmacéuticamente de este, en donde

Rx es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

Ry es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, halo(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arilo, o (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)heteroarilo; y

Rz es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una infección del virus del herpes.
9. El compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 8, en donde la infección del virus del herpes es infección por virus del herpes simple, infección por herpes zóster, o infección por citomegalovirus.

Figura 1

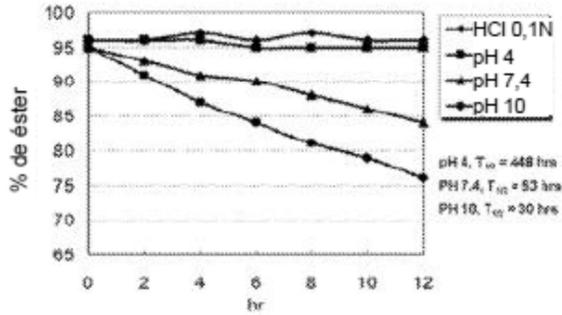


Figura 3

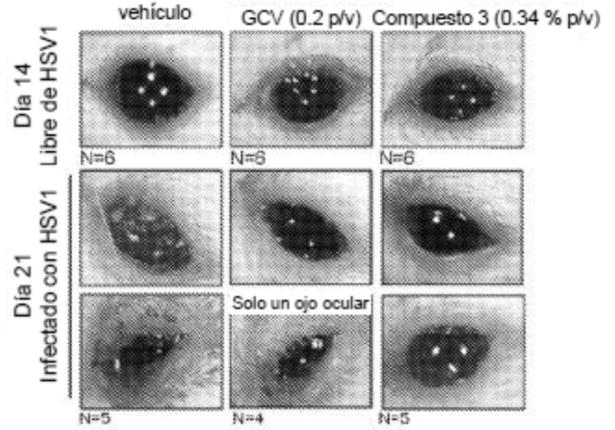


Figura 2

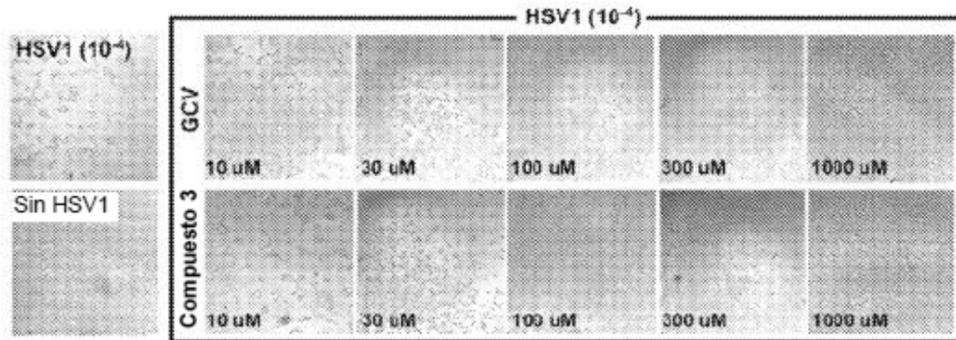


Figura 4

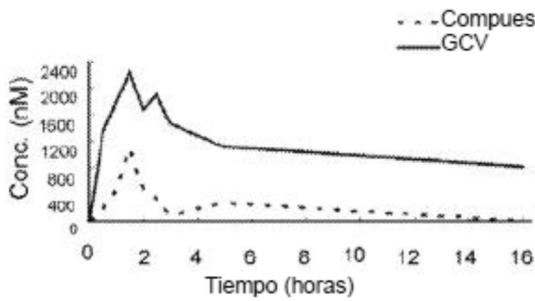


Figura 5

