

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 958**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6512	(2006.01)	C07F 9/6561	(2006.01)
C07F 9/6558	(2006.01)		
A61K 31/675	(2006.01)		
A61K 31/662	(2006.01)		
A61K 31/522	(2006.01)		
A61K 31/513	(2006.01)		
A61P 31/12	(2006.01)		
A61P 31/18	(2006.01)		
A61P 31/22	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027005**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143643**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14764430 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2970346**

54 Título: **Fosfonato diésteres de nucleósido acíclico**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361793993 P

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

30.10.2018

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 5th Floor
Oakland, CA 94607-5200, US**

72 Inventor/es:

**HOSTETLER, KARL Y.;
BEADLE, JAMES R. y
VALIAEVA, NADEJDA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 687 958 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

Fosfonato diésteres de nucleósido acíclico

5 DECLARACIÓN SOBRE DERECHOS A LAS INVENCIONES REALIZADAS BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CON PATROCINIO FEDERAL

10 La presente invención se realizó con financiación gubernamental con los números de concesión AI-071803, AI-074057 y EY07366 otorgados por los *National Institutes of Health*. El Gobierno tiene determinados derechos sobre la presente invención.

Antecedentes

15 La presente divulgación se refiere, *inter alia*, a composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades víricas y cáncer. En un aspecto, se refiere a fosfonato diésteres de nucleósido acíclico antivíricos y anticancerígenos lipófilos, a la preparación de los mismos, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades víricas y cáncer.

20 Los virus son partículas infecciosas que pueden replicar su ADN y ARN solo dentro de las células hospedadoras. Las infecciones víricas pueden provocar dolencias leves o graves en seres humanos y mamíferos. Los ejemplos de infecciones víricas incluyen hepatitis B y C, viruela, herpes simple, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), gripe, adenovirus, varicela, virus BK, virus JC y lesiones precancerosas causadas por infecciones con el virus del papiloma humano (neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial vaginal y anal). La infección vírica también puede causar cáncer en seres humanos y en otras especies. Los virus que se sabe que
25 causan cáncer incluyen, pero no se limitan a virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (HCV), VIH y virus de Epstein-Barr (VEB). La vacunación ha tenido éxito en la prevención de infecciones ocasionadas por muchos virus. Se conocen agentes antivíricos que interfieren con la síntesis de ADN o ARN vírico y con la replicación vírica y se utilizan para prevenir o tratar infecciones víricas en mamíferos y en seres humanos. Por ejemplo, para tratar los virus del SIDA, hepatitis B, hepatitis C, herpes simple, citomegalovirus y gripe,
30 se utilizan combinaciones de fármacos antivíricos. A pesar de estos éxitos, las enfermedades víricas siguen siendo un importante problema de salud pública y se necesitan agentes antivíricos y anticancerígenos mejorados. Por ejemplo, actualmente no hay un tratamiento antivírico aprobado para las infecciones ocasionadas por el virus del papiloma humano.

35 Muchos fármacos antivíricos son análogos de nucleósidos o de nucleótidos. Los ejemplos de análogos de nucleósidos antivíricos incluyen azidotimidina, aciclovir, ganciclovir, lamivudina y emtricitabina. Los fosfonatos de nucleósido acíclico (ANP, del inglés *acyclic nucleoside phosphonates*) son una clase de análogos de nucleótidos y son agentes antivíricos eficaces. El adefovir, tenofovir y cidofovir (CDV) son ANP que han sido aprobados para uso clínico contra infecciones humanas con VHB, VIH y CMV, respectivamente. Como ejemplo adicional, el documento
40 WO 2007/130783 desvela fosfonatos de nucleósido acíclico que son alcoxialquil monoésteres de fosfonatos de nucleósido.

45 En la técnica se sabe que los ANP no se absorben fácilmente desde el tubo gastrointestinal de los mamíferos debido a su peso molecular y a la presencia de la doble carga negativa en el fosfonato. Debido a sus pobres propiedades farmacocinéticas orales, los ANP generalmente se convierten en profármacos para producir agentes terapéuticos clínicamente útiles. Se ha demostrado que el enmascaramiento de una o ambas cargas negativas con restos precursores mejora la absorción y el transporte a los enterocitos del intestino delgado donde se escinde, liberando el ANP en la circulación; los ejemplos incluyen tenofovir disoproxil fumarato y adefovir dipivoxil. Otra estrategia es preparar monoésteres de ANP de alcoxialquilo o alquilo para aumentar la biodisponibilidad oral del fármaco. Con la
50 estrategia de monoésteres de ANP de alcoxialquilo, pueden producirse efectos secundarios cuando se sobreexponen tejidos no diana, tales como el intestino delgado. Por ejemplo, en enterocitos, la escisión enzimática del resto precursor por una fosfolipasa C o una esfingomielinasa ácida en el ANP, puede producir toxicidad local debido a la fosforilación anabólica adicional del difosfato de ANP que puede inhibir la síntesis de ADN en los enterocitos. Se espera que después de administración oral, los compuestos de diéster ANP lipófilos experimenten
55 menos escisión del profármaco intacto a ANP en los enterocitos del intestino delgado, reduciendo los efectos secundarios GI y liberando más sustancia farmacológica en la circulación y produciendo niveles más altos de la sustancia farmacológica en la sangre.

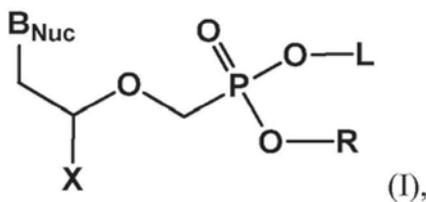
60 Los ANP o sus monoésteres de alquilo o alcoxialquilo pueden presentar absorción limitada en determinados tejidos diana tales como el sistema nervioso central. Una ventaja adicional de los fosfonato diésteres de nucleósido es el enmascaramiento de la carga negativa remanente en el oxígeno de fosfonato con un segundo grupo de enmascaramiento que puede aumentar la penetración de la sustancia farmacológica en el sistema nervioso central (SNC) para el tratamiento de infecciones víricas del SNC (por ejemplo, VIH o virus JC) o para el tratamiento de cánceres cerebrales tales como el glioblastoma. Las células cancerosas sintetizan rápidamente el ADN y
65 experimentan división celular descontrolada. Las composiciones de fosfonato diéster de nucleósido acíclico (ANP) lipófilo, descritas en el presente documento, pueden metabolizarse en sus difosfatos que inhiben o bloquean la

síntesis de ADN y la división celular en células cancerosas diana, lo que conduce a la muerte celular al mismo tiempo que tienen efectos sustancialmente menores en células no malignas. La exposición de varios tipos de células cancerosas a fosfonatos diésteres de nucleósido acíclico, puede producir una citotoxicidad mucho mayor que la observada en células normales no malignas. Por ejemplo, las leucemias, los linfomas, los neoplasmas cerebrales, tales como el glioblastoma y las células cancerosas de cuello uterino, pueden ser más susceptibles a los efectos citotóxicos, cuando se exponen a diésteres de ANP lipófilos que las líneas celulares no malignas correspondientes. Los fosfonatos diésteres de nucleósido acíclico lipófilo presentan toxicidad más selectiva, acceso mejorado al sistema nervioso central y absorción tópica eficaz para el tratamiento de cánceres de piel, infecciones víricas de la piel, neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC), displasia intraepitelial vaginal y anal, verrugas venéreas e infecciones relacionadas causadas por el virus del papiloma humano, cuando se comparan con composiciones de monoésteres de fosfonato de nucleósido acíclico.

Los compuestos desvelados en el presente documento, que tienen ambas cargas negativas de fosfonato de ANP enmascaradas con grupos funcionales, proporcionan un uso más eficaz como agentes tópicos para el tratamiento de cánceres de piel e infecciones víricas. En particular, los compuestos descritos en el presente documento proporcionan un tratamiento eficaz para infecciones del epitelio del cuello uterino, la vagina, recto y pene, con el virus del papiloma humano, incluyendo los subtipos de alto riesgo tales como 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, que están asociados con cáncer de cuello uterino, de recto, pene y vagina y con verrugas venéreas.

Breve resumen

En el presente documento se desvela un compuesto con la estructura de Fórmula (I),



o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo. Con respecto a la Fórmula (I), L es un prorroto lipófilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, u O-glicerilo sustituido que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)-\text{CH}_2(\text{OR}^2)$ (II), en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir. R es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir. X es hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir o heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un tratamiento de un cáncer en un sujeto, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

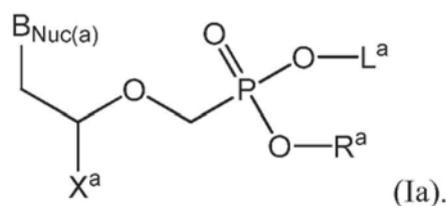
En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una destrucción o inhibición del crecimiento de una célula transformada, que incluye poner en contacto una célula transformada con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto de la divulgación, a un sujeto se le proporciona un tratamiento de un trastorno proliferativo, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

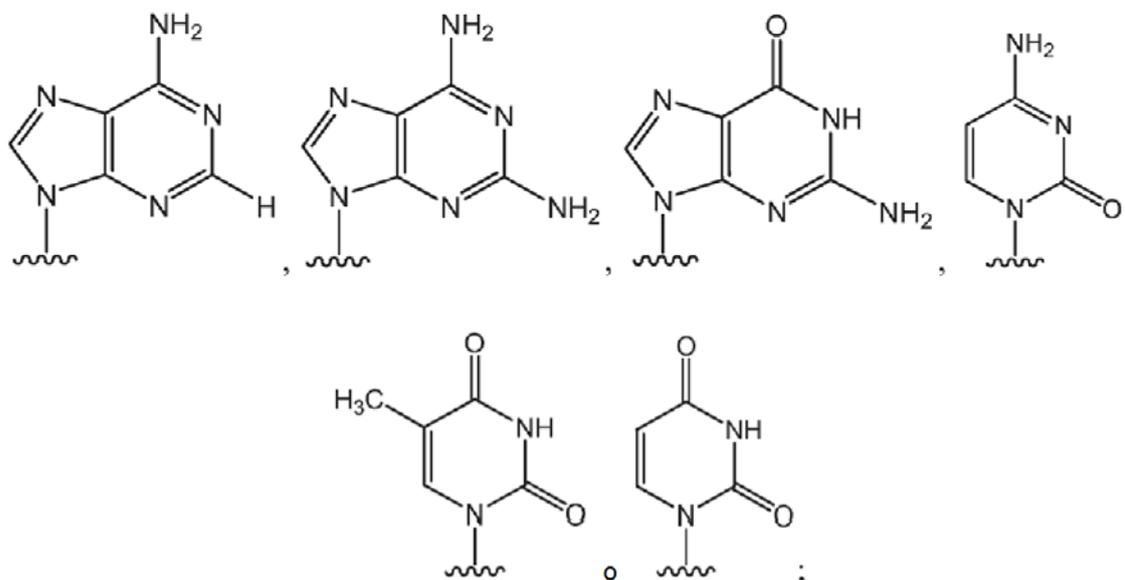
En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se desvela un método para la síntesis de un compuesto con la estructura de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 2 desvelado en el presente documento. El método incluye poner en contacto un nucleósido B_{Nuc} protegido con la estructura de Fórmula (2-1) con un éster con la estructura de Fórmula (2-2) en presencia de una base fuerte en condiciones adecuadas para proporcionar un monoéster con la estructura de Fórmula (2-3); y hacer reaccionar el monoéster proporcionado con L-OH en presencia de un agente de acoplamiento, sintetizando de este modo un compuesto con la estructura de Fórmula (I).

En un aspecto, se proporciona por la invención un compuesto de Fórmula (Ia), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Para la Fórmula (Ia), B_{Nuc(a)} es



5

L^a puede ser un heteroalquilo C₁₃₋₂₉ no sustituido; R^a puede seleccionarse entre un alquilo C₁₋₆ no sustituido, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, un aril(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, un heteroaril(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir y un heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir; y X^a puede ser hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ no sustituido, un alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, un alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o un alcoxi C₁₋₆ no sustituido.

10

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto, en el que la enfermedad vírica se selecciona del grupo que consiste en virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial anal y neoplasia intraepitelial vulvar, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

20

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de cuello uterino en un sujeto.

25

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto como se desvela en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición del crecimiento de una célula transformada por un virus, en el que el virus puede seleccionarse del virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial anal y neoplasia intraepitelial vulvar, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

30

35

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vírica en un

sujeto, en el que la enfermedad vírica puede seleccionarse de virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

5 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en un sujeto.

10 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)), o una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de una célula transformada por un virus, en el que el virus puede seleccionarse del virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

15 En el presente documento también se desvela un método de síntesis de un compuesto con estructura de Fórmula (Ia).

20 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 proporciona un cromatograma del compuesto 1a (de elusión rápida) y el compuesto 1b (de elusión lenta), como se describe en el Ejemplo 2. eje X: tiempo (min); eje Y (mili unidades de absorción, mAu). Disolvente: 50:50:0,1 de Agua:Acetonitrilo:TFA.

Descripción detallada

30 I. Definiciones

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de los campos químico y biológico. Las estructuras y fórmulas químicas definidas en el presente documento se construyen siguiendo las reglas convencionales de la valencia química conocidas en la técnica química.

35 Donde los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas abarcan por igual los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, e incluye una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada o combinación de las mismas, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Alquilo es una cadena no ciclada. Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

45 Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces (un "grupo alqueno") o triples enlaces (un "grupo alquino"). Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, los grupos alqueno vinilo, 2-propeno, crotilo, 2-isopenteno, 2-(butadieno), 2,4-pentadieno, 3-(1,4-pentadieno) y los grupos alquino etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores.

Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula mediante un enlazador de oxígeno (-O-).

50 El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique de otra forma, un radical divalente derivado de un alquilo, como ejemplifican, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono o 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

60 El término "heteroalquilo", empleado en solitario o junto con otro término, significa, salvo que se indique de otra forma, una cadena lineal o ramificada estable o combinaciones de la misma, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P, S y Si pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula.

Heteroalquilo es una cadena no ciclada. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y $-\text{CN}$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

5 De manera similar, El término "heteroalquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique de otra forma, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como ejemplifican, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, para los grupos de unión alquileo y heteroalquileo, la orientación del grupo de unión no está implícita en la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

15 Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usa en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se cita un "heteroalquilo", seguido de referencias de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares, deberá entenderse que dichos términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}''$ no son redundantes o mutuamente excluyentes. Más bien, se hace referencia a grupos heteroalquilo específicos para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no deberá interpretarse en el presente documento como exclusivo de determinados grupos heteroalquilo, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares.

25 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", empleados en solitario o en combinación con otros términos, significan, salvo que se indique de otra forma, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Cicloalquilo y heteroalquilo no son aromáticos. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

30 Un "cicloalquileo" y un "heterocicloalquileo", en solitario o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.

35 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique de otra forma, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se pretende de términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo(C₁-C₄)" incluye, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

40 El término "acilo" significa, salvo que se indique de otra forma, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ donde R^* es un alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

45 El término "arilo" significa, salvo que se indique de otra forma, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que están condensados entre sí (es decir, un arilo de anillo condensado) o unidos covalentemente. Un arilo de anillo condensado se refiere a múltiples anillos condensados entre sí en el que al menos uno de los anillos condensados es un anillo arilo.

50 El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo condensados (es decir, múltiples anillos condensados entre sí en los que al menos uno de los anillos condensados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo condensado de 5,6 miembros se refiere a dos anillos condensados entre sí, en el que un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Asimismo, un heteroarileno de anillo condensado de 6,6 miembros se refiere a dos anillos condensados entre sí, en el que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo condensado de 6,5 miembros se refiere a dos anillos condensados entre sí, en el que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descrito a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", en solitario o

como parte de otro sustituyente, se refieren a un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente.

5 Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos arilo y heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" [por ejemplo, aril(alquilo C₁₋₆)] está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo (Bn), fenetilo, piridilmetilo, y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Por lo tanto, el término "heteroarilalquilo" 10 [por ejemplo, heteroaril(alquilo C₁₋₆)] se refiere a aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo. El término "heterocicloalquilalquilo" [por ejemplo, heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆)] se refiere a aquellos radicales en los que un heterocicloalquilo está unido a un grupo alquilo.

15 El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un oxígeno que está unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un resto que tiene la fórmula -S(O₂)-R', donde R' es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo C₁-C₄"). 20

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo", y "heteroarilo") incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. A continuación se proporcionan sustituyentes preferentes para cada tipo de radical.

25 Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos denominados a menudo alquilenilo, alquilenilo, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenilo y heterocicloalquilenilo) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero sin limitación, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'', R''' y R'''' preferiblemente se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, o grupos tioalcoxi o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo hacen cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Del anterior análisis de los sustituyentes, un experto en la materia comprenderá que la expresión "alquilo sustituido" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono enlazados a grupos diferentes a los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares). 30 35 40

Al igual que los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre, por ejemplo: -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN, -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''', y R'''' preferiblemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo hacen cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. 45 50

Opcionalmente pueden unirse dos o más sustituyentes para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Tales denominados sustituyentes formadores de anillo se encuentran típicamente, aunque no necesariamente, a una estructura de base cíclica. En algunas realizaciones, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros adyacentes de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes que forman anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo condensado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a un único miembro de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a un único miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización más, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros no adyacentes de la estructura de base. 55 60

Opcionalmente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar un anillo de fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de 65

arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CRR'$ -, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ - o un enlace sencillo y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X-(C''R''')_d-$, en la que s y d son independientemente números enteros de 0 a 3 y X' es $-O-$, $-NR'$ -, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-S(O)_2NR'$ -. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

Un "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-SH$ -, $-CN$ -, $-CF_3$ -, $-NO_2$ -, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-SH$ -, $-CN$ -, $-CF_3$ -, $-NO_2$ -, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-SH$ -, $-CN$ -, $-CF_3$ -, $-NO_2$ -, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre:

oxo, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-SH$ -, $-CN$ -, $-CF_3$ -, $-NO_2$ -, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1-C_{29} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 30 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir y cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir.

Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir y cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito en los compuestos del presente documento está sustituido con al menos uno grupo sustituyente. Más específicamente, en realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquilenos sustituido, heteroalquilenos sustituido, cicloalquilenos sustituido, heterocicloalquilenos sustituido, arilenos sustituido y/o heteroarilenos sustituido descritos en los compuestos del presente documento está sustituido con al menos un grupo sustituyente. En algunas realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. En algunas realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente inferior.

En algunas realizaciones de los compuestos en el presente documento, cada alquilo sustituido o sin sustituir puede ser un alquilo C_1-C_{30} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 30 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir y/o cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones de

los compuestos en el presente documento, cada alquileno sustituido o sin sustituir es un alquileno C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquileno sustituido o sin sustituir es un heteroalquileno de 2 a 30 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquileno sustituido o sin sustituir es un cicloalquileno C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada arileno sustituido o sin sustituir es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir y/o cada heteroarileno sustituido o sin sustituir es un heteroarileno de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir y/o cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, cada alquileno sustituido o sin sustituir es un alquileno C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, cada heteroalquileno sustituido o sin sustituir es un heteroalquileno de 2 a 8 miembros sustituido o sin sustituir, cada cicloalquileno sustituido o sin sustituir es un cicloalquileno C₃-C₇ sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquileno de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, cada arileno sustituido o sin sustituir es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir y/o cada heteroarileno sustituido o sin sustituir es un heteroarileno de 5 a 9 miembros sustituido o sin sustituir.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sal de magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídricos, nítricos, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfóricos, monohidrógenofosfóricos, dihidrógenofosfóricos, sulfúricos, monohidrógenosulfúricos, yodhídricos o fosforosos, y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Determinados compuestos específicos descritos en el presente documento contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten a los compuestos convertirse en sus sales de adición tanto de ácidos como de bases.

Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] pueden existir en forma de sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

Además de las formas de sal, compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] pueden estar en forma de un profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Además, los profármacos pueden convertirse en compuestos descritos en el presente documento por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en compuestos descritos en el presente documento cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado. El término "proresto" pretende referirse a una entidad química unida de manera reversible al profármaco que mejora un aspecto del rendimiento del profármaco enmascarando un grupo funcional problemático.

Determinados compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] pueden existir en formas sin solvatar, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar y están abarcadas. Determinados compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un

compuesto de Fórmula (Ia)] pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados y están previstas.

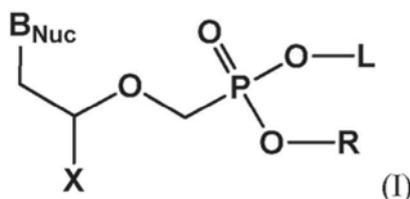
Determinados compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] pueden poseer átomos asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados. Los compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] no incluyen aquellos que de los que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para su síntesis y/o aislamiento.

Los compuestos descritos en el presente documento [por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia)] también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos, ya sean radioactivas o no, están abarcadas.

El símbolo " \sim " denota el punto de unión de un resto químico al resto de una molécula o fórmula química.

II. Compuestos

En el presente documento se desvela un compuesto con estructura de Fórmula (I):



o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo. Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I), B_{Nuc} es una base de purina o pirimidina de origen natural o un análogo de la misma; L es un proresto lipófilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, u O-glicerilo sustituido que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)-\text{CH}_2(\text{OR}^2)$ (II), en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir; R es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir; y X es hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir o heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir.

El compuesto puede ser un estereoisómero con la estructura de Fórmula (I). El compuesto puede ser una sal de un compuesto con la estructura de Fórmula (I). El compuesto puede ser un solvato de un compuesto con la estructura de Fórmula (I). El compuesto puede ser una forma cristalina de un compuesto con la estructura de Fórmula (I).

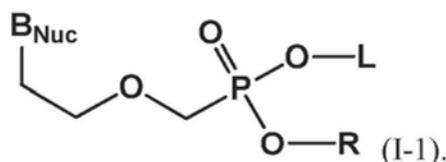
Las expresiones "base de purina o pirimidina de origen natural" y similares se refieren, en el sentido habitual y acostumbrado según se emplea en la técnica, a bases de purina o pirimidina, por ejemplo, guanina, adenina, citosina, timina, uracilo o 2,6-diaminopurina. La unión de la base de purina o pirimidina de origen natural puede ser en cualquier sitio disponible, por ejemplo, guanin-9-ilo, adenin-9-ilo, citosin-1-ilo, timin-1-ilo, uracil-1-ilo, 2,6-diaminopurin-9-ilo, y similares. Cuando se une al resto de los compuestos descritos en el presente documento, la base de purina o pirimidina de origen natural está en una forma monovalente (la forma de un sustituyente o resto químico como es conocido en la técnica).

Las expresiones "análogo de base de purina o pirimidina de origen natural" y similares se refieren, en el sentido habitual y acostumbrado, a un análogo químico de una base de purina o pirimidina de origen natural, como se conoce en la técnica. Cuando se une al resto de los compuestos descritos en el presente documento, el análogo de base de purina o pirimidina de origen natural está en una forma monovalente (la forma de un sustituyente o resto químico como es conocido en la técnica).

Por consiguiente, B_{Nuc} puede ser una base de purina o pirimidina de origen natural. B_{Nuc} puede ser una base de purina de origen natural. B_{Nuc} puede ser una base de pirimidina de origen natural. B_{Nuc} puede ser un análogo de una base de purina o pirimidina de origen natural. B_{Nuc} puede ser un análogo de una base de origen natural. B_{Nuc} puede ser un análogo de una base de pirimidina de origen natural.

Las expresiones "proresto lipófilo" y similares se refieren a un resto químico que imparte una lipofiliidad aumentada cuando se incorpora en un compuesto con la estructura de Fórmula (I). El proresto lipófilo puede ser un alquilo C_{8-24} sustituido o sin sustituir. El proresto lipófilo puede ser un heteroalquilo C_{8-24} sustituido o sin sustituir. El proresto lipófilo puede ser un alcoxilalquilo C_{8-24} sustituido o sin sustituir. Los prorestos lipófilos ejemplares incluyen restos de

- glicerilo que tienen sustituyentes de alquilo sustituido o sin sustituir y/o arilo sustituido o sin sustituir. La sustitución en un resto de glicerilo puede ser mediante una sustitución de O con un alquilo sustituido o sin sustituir y/o mediante sustitución de O con un arilo sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, el prorrosto lipófilo, L, imparte lipofilidad y por lo tanto puede incluir compuestos unidos con gliceril éter (por ejemplo, 1-O-octadecil-2-O-bencil) en los que los
- 5 hidrógenos de los gliceril hidroxilos están reemplazados por grupos alquilo sustituidos o sin sustituir o arilo sustituidos o sin sustituir que no imparten hidrofiliidad, y los átomos de carbono del glicerilo no están adicionalmente sustituidos. L puede ser un glicerilo sustituido con O que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)-\text{CH}_2(\text{OR}^2)$ (II), en la que R^1 y R^2 son independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir o un arilo sustituido o sin sustituir.
- 10 L puede ser un alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir o un glicerilo sustituido con O que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)-\text{CH}_2(\text{OR}^2)$ (II), en la que R^1 y R^2 son independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir o un arilo sustituido o sin sustituir. L puede ser un glicerilo sustituido con O. L puede ser 1-O-alquil-2-O-bencil-sn-glicerilo. L puede ser 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerilo. L puede ser un alquilo sin sustituir. L puede ser un alquilo no sustituido de tamaño limitado. L puede ser alquilo C_{8-24} . L puede ser un heteroalquilo no sustituido. L
- 15 puede ser un heteroalquilo no sustituido de tamaño limitado. L puede ser heteroalquilo C_{8-24} . L puede ser un alcoxi-alquilo no sustituido. L puede ser un alcoxi-alquilo no sustituido de tamaño limitado. L puede ser alcoxi-alquilo C_{8-24} .
- R puede ser un alquilo inferior sustituido o sin sustituir, un heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, un heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir o un heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir. R puede ser un alquilo inferior sustituido o sin sustituir. R
- 20 puede ser un heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir. R puede ser un glicerilo sustituido con O que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2(\text{OR}^4)$ (III), en la que R^3 y R^4 son independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir o un arilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir. R puede ser un heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir. R puede ser un hexopiranosilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un hexopiranosilo no sustituido. R puede ser un arilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir. R puede ser un alquilo inferior sin sustituir. R puede ser un heteroalquilo inferior sin sustituir. R puede ser un cicloalquilo inferior sin sustituir. R puede ser un heterocicloalquilo inferior sin sustituir. R puede ser un arilo sin sustituir. R puede ser un heteroarilo inferior sin sustituir. R puede ser un cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. R puede ser un heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. R puede ser un arilo sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. R puede ser un heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. R puede ser alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir. R puede ser heteroalquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir. R puede ser cicloalquilo C_{4-8} sustituido o sin sustituir. R puede ser heterocicloalquilo C_{4-8} sustituido o sin sustituir. R puede ser arilo C_{6-10} sustituido o sin sustituir. R puede ser heteroarilo C_{6-10} sustituido o sin sustituir. R puede ser alquilo C_{1-8} sin sustituir. R puede ser heteroalquilo C_{2-8} sin sustituir. R puede ser cicloalquilo C_{4-8} sin sustituir. R puede ser heterocicloalquilo C_{4-8} sin sustituir. R puede ser arilo C_{6-10} sin sustituir. R puede ser heteroarilo C_{6-10} sin sustituir.
- 30 R puede ser un fenilo sustituido o sin sustituir, un naftilo sustituido o sin sustituir, un bencilo sustituido o sin sustituir, un glicerilo sustituido o sin sustituir o un hexopiranosilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un fenilo sustituido. R puede ser un naftilo sustituido. R puede ser un bencilo sustituido. R puede ser un glicerilo sustituido. R puede ser un hexopiranosilo sustituido. R puede ser un fenilo sin sustituir. R puede ser un naftilo sin sustituir. R puede ser un bencilo sin sustituir. R puede ser un glicerilo sin sustituir. R puede ser un hexopiranosilo no sustituido.
- 40 R puede ser un fenilo sustituido o sin sustituir, un naftilo sustituido o sin sustituir, un bencilo sustituido o sin sustituir, un glicerilo sustituido o sin sustituir o un hexopiranosilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un fenilo sustituido. R puede ser un naftilo sustituido. R puede ser un bencilo sustituido. R puede ser un glicerilo sustituido. R puede ser un hexopiranosilo sustituido. R puede ser un fenilo sin sustituir. R puede ser un naftilo sin sustituir. R puede ser un bencilo sin sustituir. R puede ser un glicerilo sin sustituir. R puede ser un hexopiranosilo no sustituido.
- 45 X puede ser hidrógeno, a un alquilo inferior sustituido o sin sustituir o un heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir. X puede ser hidrógeno. X puede ser un alquilo inferior sustituido o sin sustituir. X puede ser un heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir. X puede ser un alquilo inferior sin sustituir. X puede ser un heteroalquilo inferior sin sustituir. X puede ser un alquilo sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. X puede ser un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de tamaño limitado. X puede ser un alquilo no sustituido de tamaño limitado. X puede ser un heteroalquilo sin sustituir de tamaño limitado. X puede ser metilo. X puede ser metoximetilo. X puede ser hidroximetilo. X puede ser fluorometilo.
- 50 El compuesto con la estructura de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (I-1):



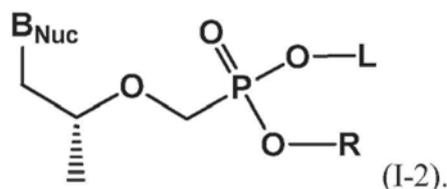
Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I-1), B_{Nuc} es como se describe para cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) desvelados en el presente documento.

- 60 L es como se describe para cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento. L puede ser octadeciloxietilo, hexadeciloxipropilo o 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerilo. L puede ser octadeciloxietilo.

L puede ser hexadeciloxipropilo. L puede ser 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerilo.

R es como se describe para cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento. R puede ser un fenilo sustituido o sin sustituir, un naftilo sustituido o sin sustituir, un bencilo sustituido o sin sustituir, un glicerilo sustituido o sin sustituir o un hexopiranosilo sustituido o sin sustituir. R puede ser un fenilo sustituido. R puede ser un naftilo sustituido. R puede ser un bencilo sustituido. R puede ser un glicerilo sustituido. R puede ser un hexopiranosilo sustituido. R puede ser un fenilo sin sustituir. R puede ser un naftilo sin sustituir. R puede ser un bencilo sin sustituir. R puede ser un glicerilo sin sustituir. R puede ser un hexopiranosilo no sustituido.

El compuesto con la estructura de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (I-2):

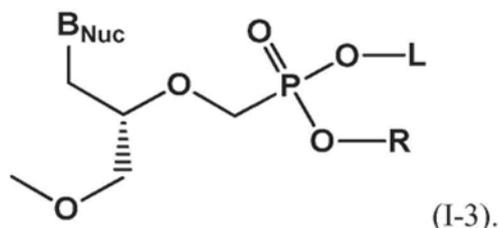


Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I-2), B_{Nuc} es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-1) desveladas en el presente documento.

L es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-1) descritas en el presente documento.

R es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-1) descritas en el presente documento.

El compuesto con la estructura de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (I-3):

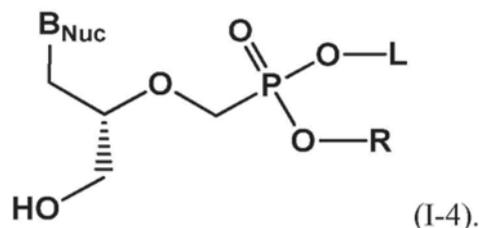


Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I-3), B_{Nuc} es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-2) desveladas en el presente documento.

L es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-2) descritas en el presente documento.

R es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-2) descritas en el presente documento.

El compuesto con la estructura de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (I-4):

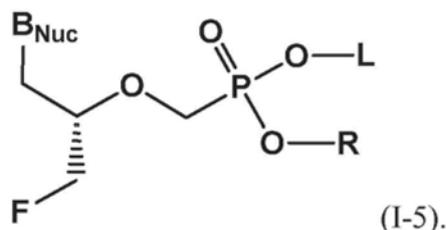


Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I-4), B_{Nuc} es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-3) desveladas en el presente documento.

L es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-3) descritas en el presente documento.

R es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-3) descritas en el presente documento.

El compuesto con la estructura de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (I-5):

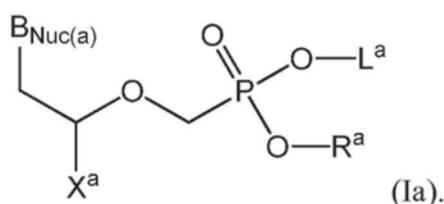


5 Para el compuesto con la estructura de Fórmula (I-5), B_{Nuc} es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-4) desveladas en el presente documento.

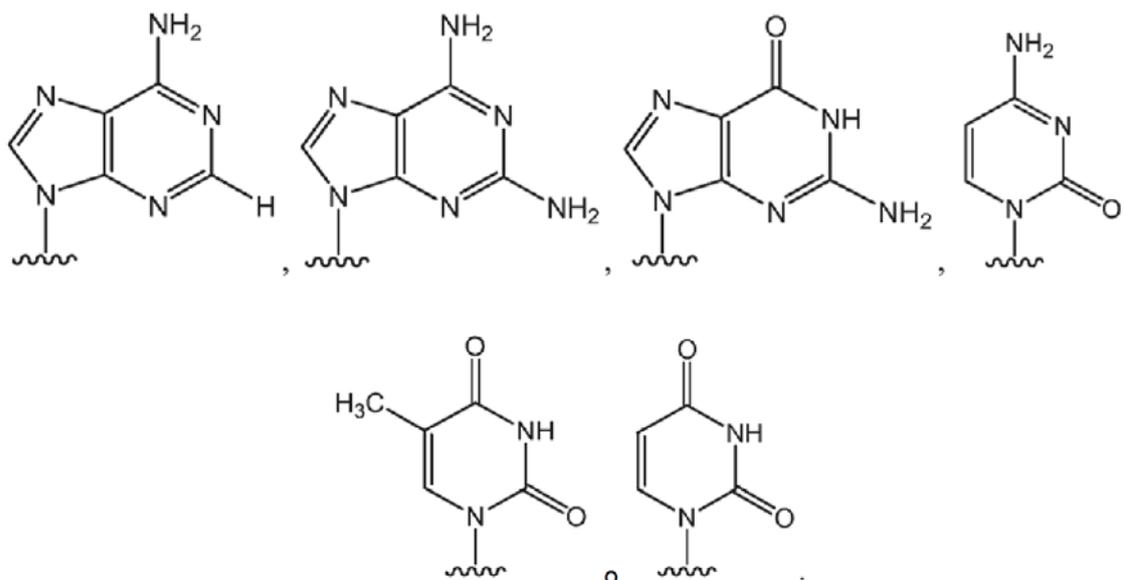
10 L es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-4) descritas en el presente documento.

R es como se describe para cualquiera de los compuestos de las Fórmulas (I)-(I-4) descritas en el presente documento.

15 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 Para este aspecto, $B_{Nuc(a)}$ es



25 L^a es un heteroalquilo C_{13-29} sin sustituir. R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo C_{1-6} sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, un aril(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir y un heterocicloalquil(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir. X^a es hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con hidróxido o un alcoxi C_{1-6} no sustituido. En este aspecto, el alquilo puede estar totalmente saturado, mono o poli insaturado. En este aspecto, el sustituyente se selecciona entre los siguientes restos: -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

30

5 En algunas realizaciones, X^a es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ no sustituido, un alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, un alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o un alcoxi C₁₋₆ no sustituido. En algunas realizaciones, X^a puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, X^a puede ser un alquilo C₁₋₆ sin sustituir. En algunas realizaciones, X^a puede ser metilo. En algunas realizaciones, X^a puede ser un alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo. En algunas realizaciones, X^a puede ser -CH₂OH. En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxi C₁₋₆ sin sustituir. En algunas realizaciones, X^a puede ser metoxi. En algunas realizaciones, X^a puede ser un alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, X^a puede ser un alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor. En algunas realizaciones, X^a puede ser -CH₂F.

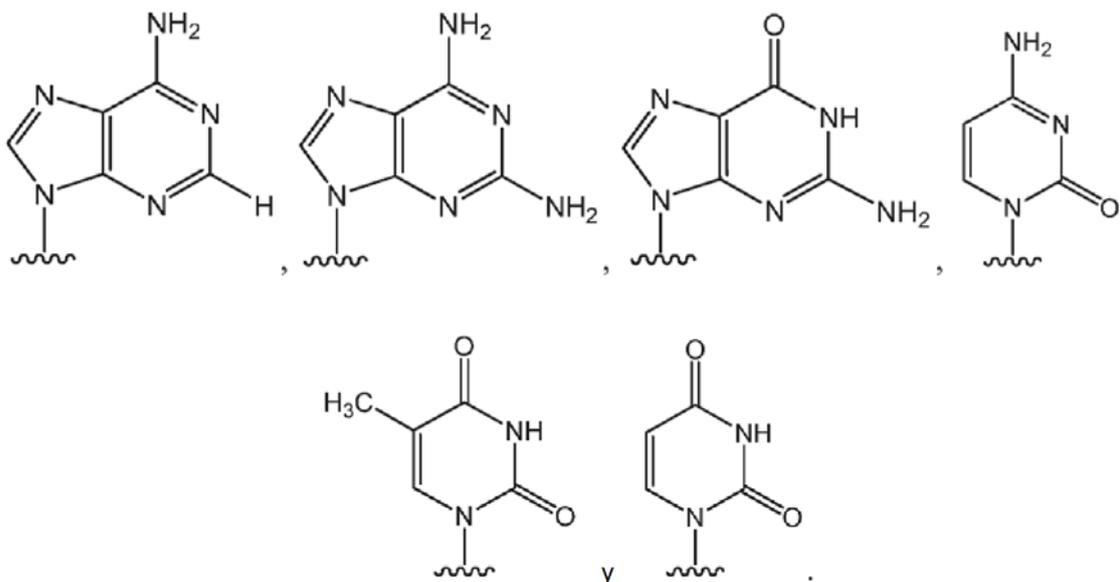
10 Además de cualquier realización anterior, en algunas realizaciones L^a es un heteroalquilo C₁₃₋₂₉ sin sustituir. En algunas realizaciones, L^a puede tener la estructura -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₁₋₂₁-CH₃. En algunas realizaciones, L^a puede tener la estructura -(CH₂)₂-O-(CH₂)₁₇-CH₃. En algunas realizaciones, L^a puede tener la estructura -(CH₂)₃-O-(CH₂)₁₅-CH₃. En algunas realizaciones, L^a puede tener la estructura -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₀₋₂₀-(CHCH₃)-CH₃.

15 Además de cualquier realización del compuesto de Fórmula (Ia), en algunas realizaciones R^a puede ser un arilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un fenilo sustituido. En algunas realizaciones, el arilo sin sustituir puede ser un fenilo sin sustituir. En algunas realizaciones, el arilo sustituido puede ser un naftilo sustituido. En algunas realizaciones, el arilo sin sustituir puede ser un naftilo sin sustituir.

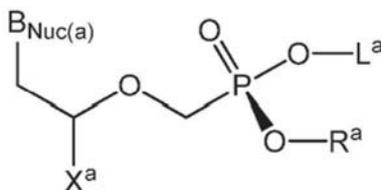
20 Además de cualquier realización del compuesto de Fórmula (Ia), en algunas realizaciones R^a puede ser un aril(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el aril(alquilo C₁₋₆) sustituido puede ser un bencilo sustituido. En algunas realizaciones, el aril(alquilo C₁₋₆) sin sustituir puede ser un bencilo sin sustituir.

25 Además de cualquier realización del compuesto de Fórmula (Ia), en algunas realizaciones R^a puede ser un heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir es un galactosilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, B_{Nuc(a)} puede seleccionarse entre:

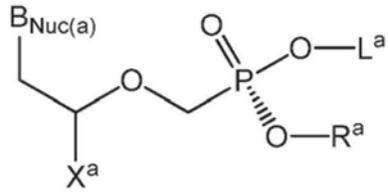


30 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:

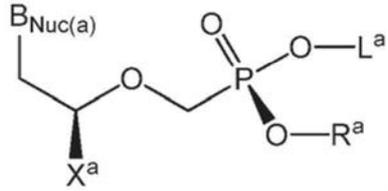


35

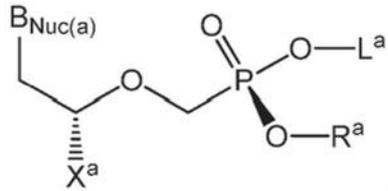
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:



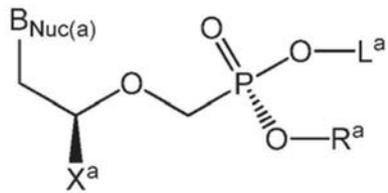
5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:



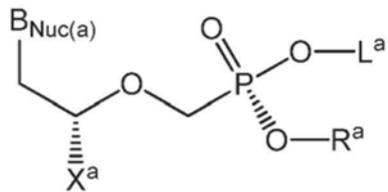
10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:

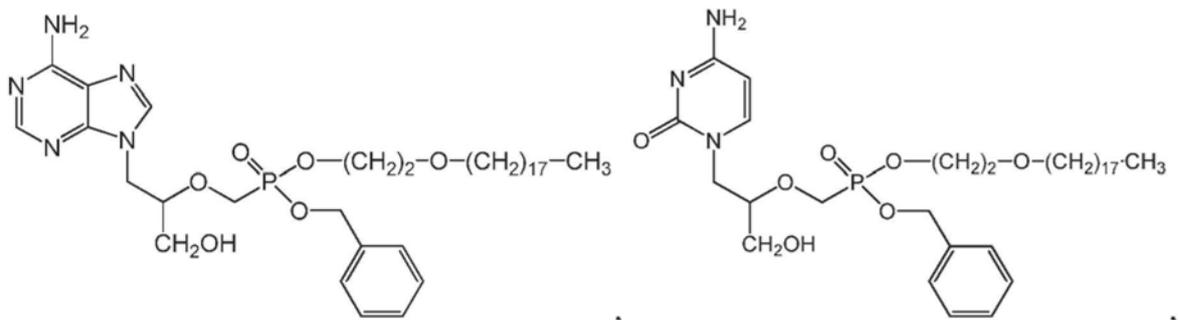
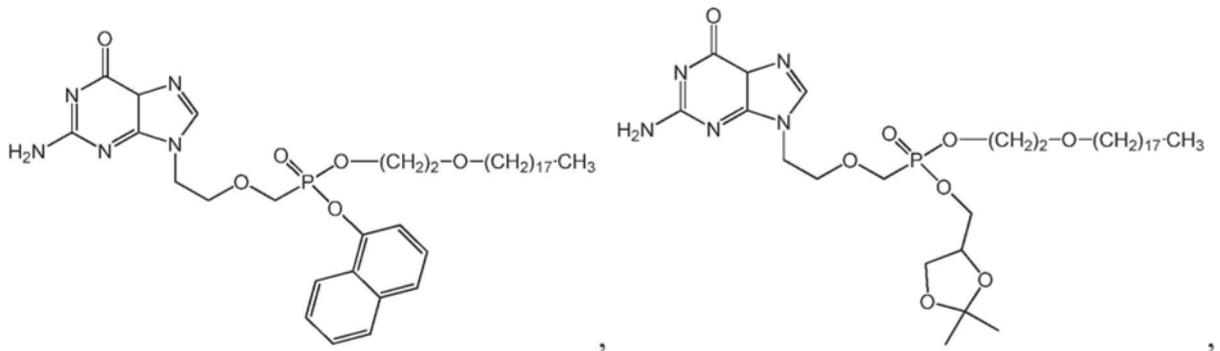
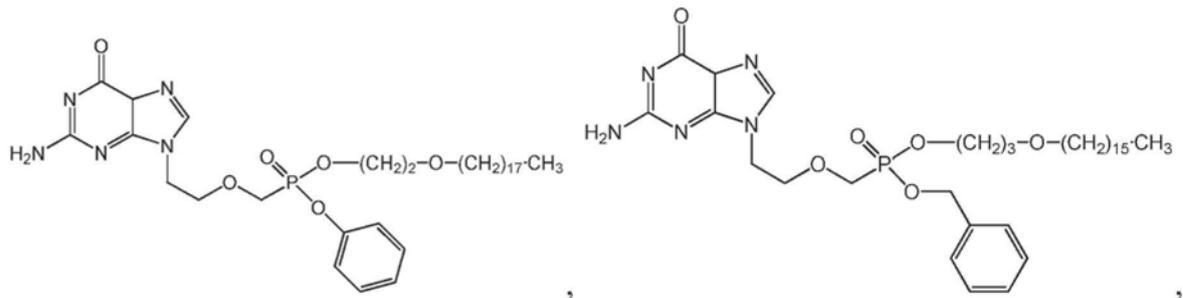
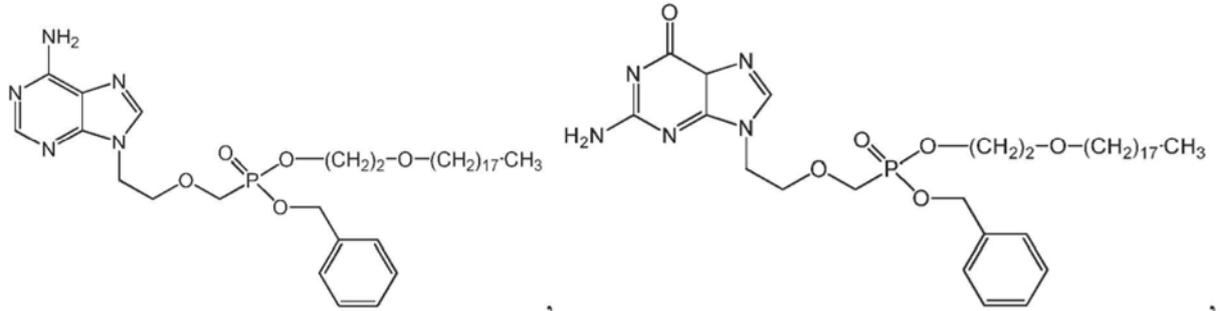


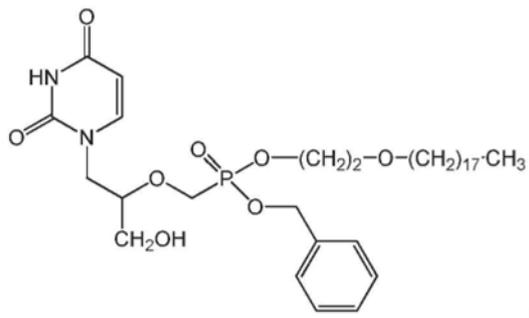
15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) puede tener la estructura:



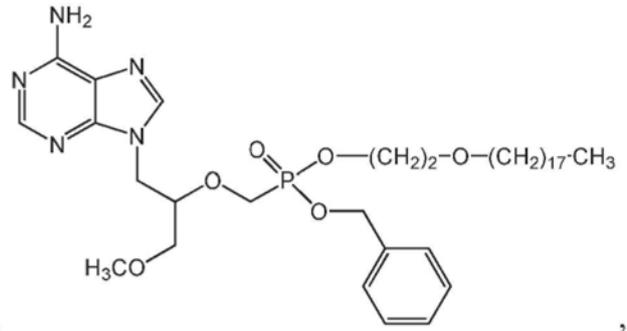
20

En algunas realizaciones, el compuesto puede seleccionarse entre:

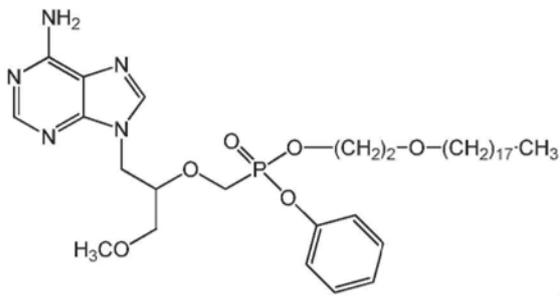




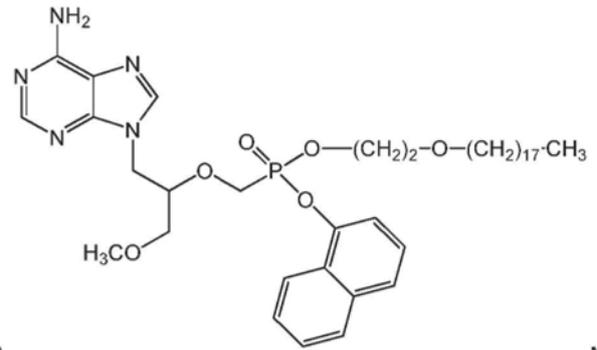
,



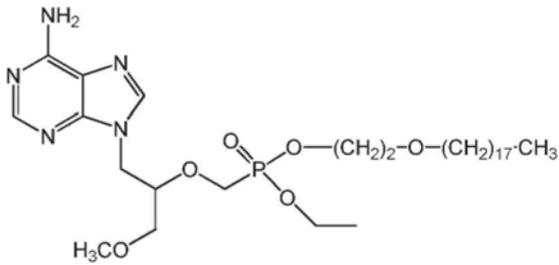
,



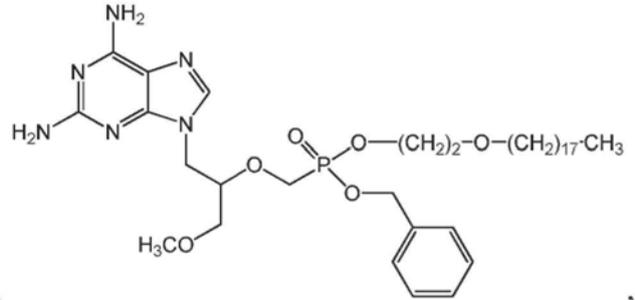
,



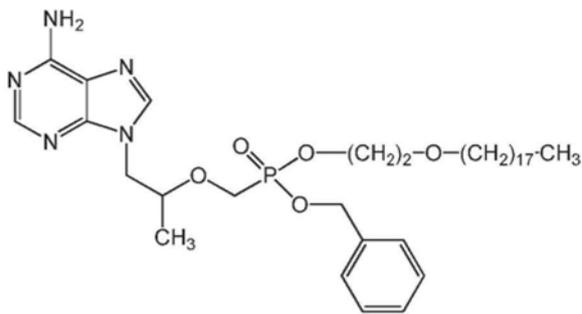
,



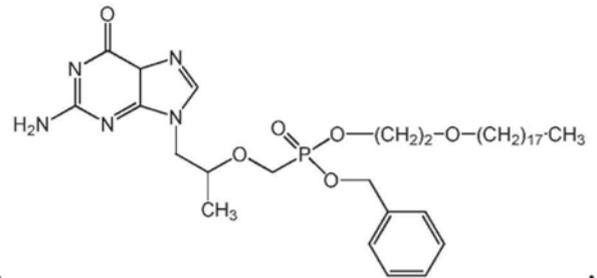
,



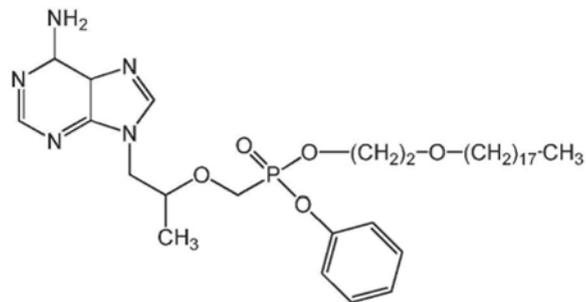
,



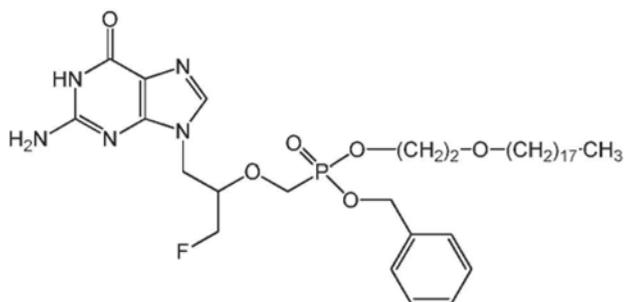
,



,



y



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5

Como puede verse a partir de la Fórmula (Ia), hay muchas realizaciones. Por ejemplo, se desvelan realizaciones dirigidas a un compuesto de Fórmula (Ia) basadas en la identidad del armazón de fosfonato nucleósido acíclico. Esto no pretende ser una admisión explícita o implícita de que las realizaciones sean independientes o distintas ni debe interpretarse como tal. Más bien, pretende transmitir información para que pueda comprenderse toda la amplitud de la Fórmula (Ia). Asimismo, las siguientes realizaciones, y aspectos de las mismas, no pretenden limitar toda la amplitud de la estructura de Fórmula (Ia).

10

15

Las siguientes Tablas 1-10 desvelan estructuras contempladas en el presente documento. Las estructuras de las Tablas 1-10 no pretenden limitar la todas la amplitud de los compuestos contemplados representados por la estructura de Fórmula (Ia). Por otra parte, se contempla que uno cualquiera de los armazones (PME-, (R)-PMP-, (S)-MPMP-, (S)-HPMP- y (S)-FPMP-) de fosfonato de nucleósido acíclico (ANP) contemplados o sus estereoisómeros, pueda usarse junto con cualquiera de las combinaciones contempladas de base de purina o pirimidina de origen natural o modificada ($B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$), L/L^a y R/R^a . Además, puesto que el átomo de fósforo del diéster de ANP es un centro quiral potencial, se entiende que son posibles configuraciones estereoquímicas Rp y Sp (es decir, nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog como es conocida en la técnica). Por lo tanto, las estructuras posteriores incluyen posibles configuraciones estereoquímicas para fósforo. * representa un ejemplo de referencia.

20

Tabla 1. Compuestos de Diéster de Fosfonometoxietilo (PME)

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	R _p o S _p (depende de los sustituyentes)		Nombre
		L/L ^a	R/R ^a	
1-(<i>R_p</i> , <i>S_p</i>)	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
1a (rápido)	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
1b (lento)	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
2	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
3	citocin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)citocina
4	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
5	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
6	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
7	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
8	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
9	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)citocina
10	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
11	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
12	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
13*	guanin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
14*	adenin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
15*	citocin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)citocina
16*	timin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)timina
17*	uracil-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
18*	2,6-diaminopurin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
19	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
20	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
21	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
22	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
23	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
24	2,6-diaminopurin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
25	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
26	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
27	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
28	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
29	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
30	2,6-diaminopurin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
31*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
32*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
33*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
34*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)timina
35*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
36*	2,6-diaminopurin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
37	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
38	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
39	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
40	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
41	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
42	2,6-diaminopurin-9-ilo	octadeciloxiétilo	etílo	etil octadeciloxiétil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
43	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
44	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
45	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
46	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
47	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
48	2,6-diaminopurin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etílo	etil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
49*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
50*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
51*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
52*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)timina
53*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
54*	2,6-diaminopurin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etílo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
55	guanin-9-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
56	adenin-9-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
57	citosin-1-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
58	timin-1-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
59	uracil-1-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
60	2,6-diaminopurin-9-ilo	octadeciloxiétilo	galactosilo	galactosil octadeciloxiétil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
61	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
62	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
63	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
64	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
65	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
66	2,6-diaminopurin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina

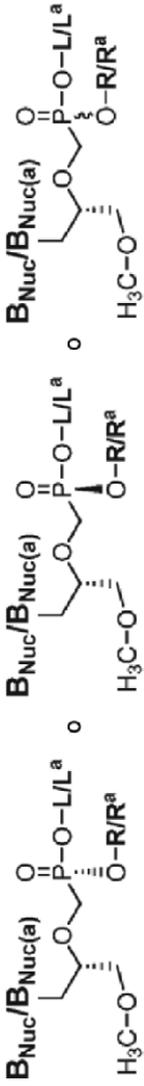
Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(e)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
67*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
68*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
69*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
70*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)timina
71*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
72*	2,6-diaminopurin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(e)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
91	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
92	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
93	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
94	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
95	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
96	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
97	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
98	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
99	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
100	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
101	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
102	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
103*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
104*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
105*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
106*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
107*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
108*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
109	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
110	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
111	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
112	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
113	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
114	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	etil	etil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
115	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
116	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
117	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
118	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
119	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
120	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
121*	guanin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
122*	adenin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
123*	citosin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
124*	timin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
125*	uracil-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
126*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminouxina
127	guanin-9-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
128	adenin-9-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
129	citosin-1-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
130	timin-1-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
131	uracil-1-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
132	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietyllo	galactosilo	galactosil octadeciloxietyl 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
133	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
134	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
135	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
136	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
137	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
138	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
139*	guanin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina
140*	adenin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina
141*	citosin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina
142*	timin-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina
143*	uracil-1-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo
144*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1- <i>O</i> -octadecil-2- <i>O</i> -bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(<i>R</i>)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 3. Compuestos de diéster de (S)-3-metoxi-2-fosfonmetoxipropilo [(S)-MPMP]

Comp. n.º			Rp o Sp (depende de los sustituyentes)		Nombre
	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Rp, Sp (racémico)	
145	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
146	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
147	citocin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
148	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
149	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
150	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
151	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
152	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
153	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
154	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
155	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
156	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
157*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo		bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
158*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo		bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
159*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo		bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]citocina
160*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo		bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-L-(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
161*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfo-nometoksi)propil]uracilo
162*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfo-nometoksi)propil]2,6-diaminopurina
163	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]guanina
164	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]adenina
165	citiosin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]citiosina
166	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]timina
167	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]uracilo
168	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]2,6-diaminopurina
169	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]guanina
170	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]adenina
171	citiosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]citiosina
172	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]timina
173	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]uracilo
174	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]2,6-diaminopurina
175*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]guanina
176*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]adenina
177*	citiosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]citiosina
178*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]timina
179*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoksi-2-fosfo-nometoksi)propil]uracilo
180*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]2,6-diaminopurina
181	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoksi-2-fosfonometoksi)propil]guanina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
182	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
183	citosen-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
184	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
185	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
186	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
187	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
188	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
189	citosen-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
190	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
191	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
192	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
193*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
194*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
195*	citosen-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]citosina
196*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]timina
197*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
198*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]2,6-diaminopurina
199	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
200	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
201	citosen-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
202	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(e)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
203	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
204	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
205	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
206	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
207	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
208	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
209	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
210	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
211*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
212*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
213*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
214*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
215*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
216*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 4. Compuestos de diéster de (S)-3-hidroxi-2-fosfonometoxipropilo [(S)-HPMP]

Comp. n.º			<i>Rp</i> o <i>Sp</i> (depende de los sustituyentes)		Nombre
	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	R _p , S _p (racémico)	
217	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
218	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
219	citoin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
220	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
221	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
222	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo		bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
223	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
224	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
225	citoin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
226	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
227	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
228	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo		bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
229*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	<i>sn</i>	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
230*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	<i>sn</i>	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
231*	citoin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	<i>sn</i>	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
232*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	<i>sn</i>	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(e)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
233*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
234*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
235	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
236	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
237	citocin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
238	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
239	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
240	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
241	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
242	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
243	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
244	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
245	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
246	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
247*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
248*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
249*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
250*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
251*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
252*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
253	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(ø)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
254	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
255	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
256	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
257	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
258	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	etililo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
259	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
260	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
261	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
262	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
263	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
264	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etililo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
265*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
266*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
267*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
268*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
269*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
270*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etililo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
271	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
272	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
273	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
274	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
275	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
276	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
277	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
278	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
279	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
280	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
281	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
282	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
283*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
284*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
285*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina
286*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
287*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
288*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 5. Compuestos de diéster de (S)-3-fluoro-2-fosfonometoxipropilo [(S)-FPMP]

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	R _p o S _p (depende de los sustituyentes)		Nombre
		L/L ^a	R/R ^a	
		<p>R_p o S_p (racémico)</p>		
289	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
290	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
291	citoin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
292	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
293	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
294	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	bencilo	bencil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
295	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
296	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
297	citoin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
298	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
299	uxacil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
300	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	bencilo	bencil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
301*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
302*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
303*	citoin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
304*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
305*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
306*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	bencilo	bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
307	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
308	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
309	citocin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
310	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
311	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
312	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	fenilo	fenil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
313	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
314	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
315	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
316	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
317	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
318	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	fenilo	fenil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
319*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
320*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
321*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]citosina
322*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]timina
323*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
324*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	fenilo	fenil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]2,6-diaminopurina
325	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilto	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
326	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
327	citosa-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
328	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
329	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
330	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	etilo	etil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
331	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
332	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
333	citosa-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
334	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
335	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
336	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	etilo	etil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
337*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
338*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
339*	citosa-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]citosina
340*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]timina
341*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
342*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	etilo	etil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]2,6-diaminopurina
343	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
344	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
345	citosa-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
346	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
347	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
348	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	galactosilo	galactosil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
349	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
350	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
351	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
352	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
353	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
354	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	galactosilo	galactosil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
355*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
356*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
357*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]citosina
358*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]timina
359*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
360*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	galactosilo	galactosil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfo-nometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 6. Compuestos de Diéster de Fosfonometoxietilo (PME)

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	R _p o S _p (depende de los sustituyentes)		Nombre
				R _p , S _p (racémico)	R _p , S _p (racémico)	
361	guanin-9-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
362	adenin-9-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
363	citosin-1-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
364	timin-1-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 1-(2-fosfonometoxietil)timina
365	uracil-1-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
366	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietyllo	naftilo			naftil octadeciloxietyllo 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
367	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
368	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
369	citosin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
370	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 1-(2-fosfonometoxietil)timina
371	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
372	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo			naftil hexadeciloxipropil 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina
373*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)guanina
374*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)adenina
375*	citosin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)citosina
376*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(2-fosfonometoxietil)timina
377*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)uracilo
378*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo			naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(2-fosfonometoxietil)-2,6-diaminopurina

Tabla 7. Compuestos de diéster de (R)-fosfonometoxipropilo [(R)-PMP]

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	$ \begin{array}{c} \text{B}_{\text{Nuc}}/\text{B}_{\text{Nuc(a)}} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{P} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{R/R}^a \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{L/L}^a \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $		R/R ^a	Nombre
		L/L ^a	Rp o Sp (depende de los sustituyentes)		
379	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina	
380	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina	
381	citosisin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina	
382	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina	
383	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo	
384	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina	
385	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina	
386	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina	
387	citosisin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina	
388	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina	
389	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo	
390	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina	
391*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]guanina	
392*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]adenina	
393*	citosisin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]citosina	
394*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]timina	
395*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]uracilo	
396*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(R)-[(2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina	

Rp, Sp (racémico)

Rp o Sp (depende de los sustituyentes)

Tabla 8. Compuestos de diéster de (S)-3-metoxi-2-fosfonmetoxipropilo [(S)-MPMP]

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	Rp o Sp (depende de los sustituyentes)		Nombre
		L/L ^a	R/R ^a	
				Rp, Sp (racémico)
397	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
398	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
399	citocin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
400	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
401	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
402	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
403	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina
404	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina
405	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]citocina
406	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]timina
407	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
408	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
409*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina
410*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina
411*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]citocina
412*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil-sn glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]timina

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nucle}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
413*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	nañilo	nañil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
414*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	nañilo	nañil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril9-(S)-[(3-metoxi-2-fosfo-nometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 9. Compuestos de diéster de (S)-3-hidroxi-2-fosfonometoxipropilo [(S)-HPMP]

Comp. n.º			<i>Rp</i> o <i>Sp</i> (depende de los sustituyentes)		<i>Rp</i> , <i>Sp</i> (racémico)	
	$B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$	L/L^a	R/R^a	Nombre		
415	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina		
416	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina		
417	citoin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina		
418	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina		
419	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo		
420	2,6-diamino-purin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina		
421	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]guanina		
422	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]adenina		
423	citoin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina		
424	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]timina		
425	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]uracilo		
426	2,6-diamino-purin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina		
427*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo-nometoxi)propil]guanina		
428*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo-nometoxi)propil]adenina		
429*	citoin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo-nometoxi)propil]citosina		
430*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo-nometoxi)propil]timina		

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
431*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo-nometoxi)propil]uracilo
432*	2,6-diamino-purin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-hidroxi-2-fosfo ² -nometoxi)propil]2,6-diaminopurina

Tabla 10. Compuestos de diéster de (S)-3-fluoro-2-fosfonometoxipropilo [(S)-FPMP]

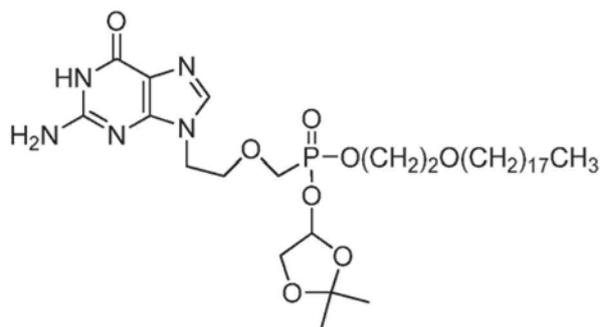
Comp. n.º			Nombre	
	B _{Nuc} /B _{Nuc(a)}	R/R ^a		
433	guanin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
434	adenin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
435	citosin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
436	timin-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
437	uracil-1-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
438	2,6-diaminopurin-9-ilo	octadeciloxietilo	naftilo	naftil octadeciloxietil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
439	guanin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
440	adenin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
441	citocin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
442	timin-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina
443	uracil-1-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
444	2,6-diaminopurin-9-ilo	hexadeciloxipropilo	naftilo	naftil hexadeciloxipropil 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina
445*	guanin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]guanina
446*	adenin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]adenina
447*	citocin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]citosina
448*	timin-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]timina

R_p, S_p (racémico)

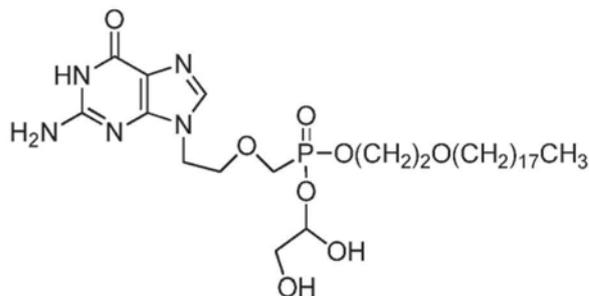
R_p o S_p (depende de los sustituyentes)

Comp. n.º	B _{Nuc} /B _{Nuc(e)}	L/L ^a	R/R ^a	Nombre
449*	uracil-1-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 1-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]uracilo
450*	2,6-diaminopurin-9-ilo	1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> glicerilo	naftilo	naftil 1-O-octadecil-2-O-bencil- <i>sn</i> gliceril 9-(S)-[(3-fluoro-2-fosfonometoxi)propil]2,6-diaminopurina

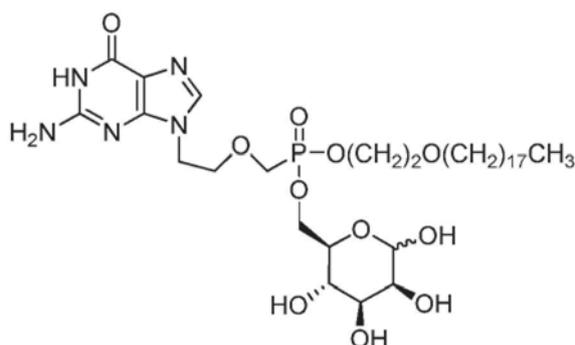
Los compuestos específicos contemplados en el presente documento incluyen:



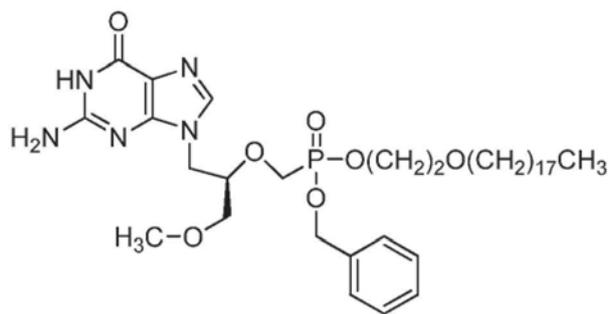
isopropilidenogliceril octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina,



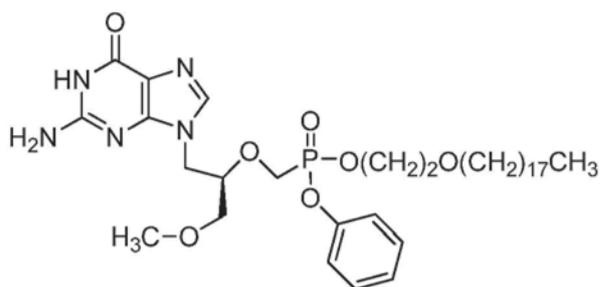
gliceril octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina,



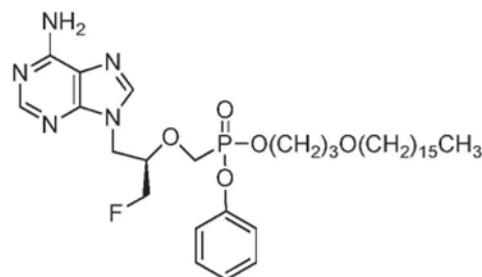
manosil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina,



bencil octadeciloxietil 9-(R)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]guanina,



Fenil octadeciloxietil 9-(R)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]guanina, y



fenil hexadeciloxipropil 9-(R)-[3-fluoro-2-(fosfonometoxi)propil]adenina

III. Métodos de uso

5 En el presente documento se desvela un compuesto con estructura de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (1-2), (1-3), (1-4), (I-5) y /o (Ia) para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto. El compuesto se administra a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz. L/L^a de Fórmulas (I), (I-1), (1-2), (1-3), (1-4), (I-5) y/o (Ia) puede ser un resto precursor lipófilo.

10 Como ejemplos de enfermedades víricas se incluyen, virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela (viruela), virus variolovacunal, adenovirus, citomegalovirus (CMV), los virus del herpes simple, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, cualquier virus de ADN bicatenario, virus de la leucemia felina, virus de la inmunodeficiencia felina, y similares. Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a un ser humano o a un mamífero que necesite tratamiento de una enfermedad vírica.

15 Los compuestos pueden administrarse mediante una vía (tópica, intravítrea, oral, intravenosa etc) que da como resultado el suministro de una cantidad suficiente para inhibir la replicación del virus. El compuesto puede

administrarse por vía tópica. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse por vía tópica en forma de crema, gel o pomada.

5 En el presente documento se desvela un compuesto con estructura de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (1-2), (1-3), (1-4), (I-5) y/o (Ia) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, en el que el compuesto se administra a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los aspectos para el tratamiento del cáncer, y otros trastornos neoplásicos contemplados en el presente documento, se basan en el sorprendente descubrimiento de que los compuestos de Fórmulas (I) y/o (Ia) son eficaces para destruir o inhibir el crecimiento de células que se transforman por el virus del papiloma humano (VPH), por ejemplo, células de cáncer de cuello uterino y lesiones por neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC). Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (I-2), (1-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia), puede administrarse mediante una vía apropiada (tópica, oral, intravenosa etc) para destruir o inhibir el crecimiento de células infectadas/transformadas. Las células que son transformadas por otros tipos de virus, tales como el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2), también pueden tratarse con un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia).

10 En el presente documento también se desvela un compuesto con estructura de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia) para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto. El compuesto se administra a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz. L/L^a de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia) puede ser un resto precursor lipófilo.

15 El cáncer puede ser leucemia, carcinoma y/o sarcoma, tal como cáncer de cerebro, mama, cuello uterino, colon, páncreas, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón no microcítico, próstata, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y/o meduloblastoma. Otros ejemplos incluyen, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, insulinoma pancreático maligno, carcinoma maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer cortical suprarrenal y neoplasmas del páncreas endocrino y exocrino. El cáncer puede ser cáncer de hígado, 20 cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica y/o cáncer de pulmón no microcítico.

25 En el presente documento también se desvela un compuesto con estructura de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (1-2), (1-3), (1-4), (I-5) y/o (Ia) para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto. El compuesto se administra a un sujeto que lo necesite en una cantidad terapéuticamente eficaz. El trastorno proliferativo puede deberse al virus del papiloma humano. Como ejemplos de trastornos proliferativos se incluyen, por ejemplo, neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC), neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), neoplasia intraepitelial anal (NIA), o verrugas peneanas o venéreas. L/L^a de cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (1-2), (I-3), (1-4), (I-5) y/o (Ia) puede ser un resto precursor lipófilo.

30 En el presente documento también se desvela un compuesto con una cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia) para su uso en la destrucción o inhibición del crecimiento de una célula transformada, en el que una célula transformada se pone en contacto con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y/o (Ia).

35 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una realización del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto, en el que la enfermedad vírica puede seleccionarse de virus del papiloma humano (VPH), VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

40 En realizaciones, el virus puede ser virus del papiloma humano. De acuerdo con el centro de epidemiología (CDC, por las siglas del inglés *Center for Disease Control*), el VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más habitual. Los virus VPH pueden clasificarse en VPH de mucosas y cutáneos. Dentro de cada uno de estos grupos, los virus individuales se designan de alto riesgo o bajo riesgo. Más de 40 tipos de VPH pueden infectar las zonas genitales de mujeres y hombres, y varios tipos de VPH pueden infectar la boca y la garganta. Además, El VPH es la causa más común de cáncer de cuello uterino. El tipo 16 es una de las cepas más importantes del VPH y puede causar cáncer de cuello uterino. Otros tipos de VPH incluyen, pero sin limitación, los tipos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 63, 66, 68, 69 y 82. En realizaciones, el uso es para tratar una pluralidad de tipos de virus del papiloma humano, por ejemplo, los tipos descritos en el presente documento. En realizaciones, el uso es para más de 2 tipos de VPH, para más de 5 tipos de VPH o para más de 10 tipos de VPH. En realizaciones, el virus del papiloma humano puede seleccionarse del virus del papiloma humano de tipo 11, de tipo 16 y de tipo 18.

65 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una realización del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de cuello uterino en un sujeto. En

algunas realizaciones, el cáncer del cuello uterino puede deberse a una infección por VPH, por ejemplo, una infección por VPH de tipo 16.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una realización del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición del crecimiento de una célula transformada por un virus, en el que el virus puede seleccionarse del virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

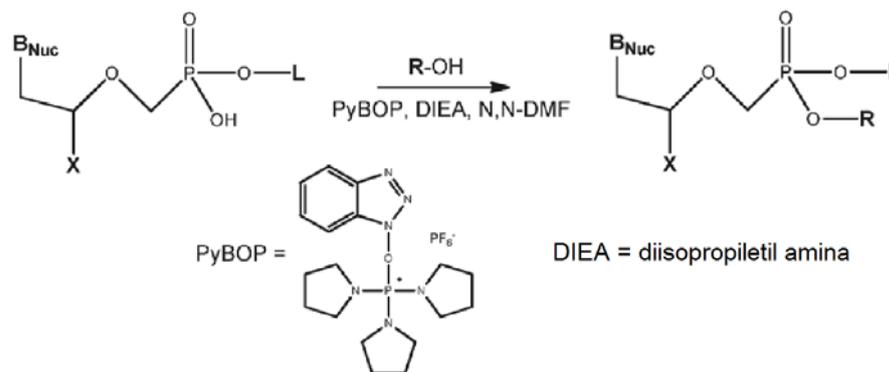
IV. Métodos de Síntesis

En el presente documento también se desvela un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (I), como se representa en el Esquema 1 siguiente. Para el Esquema 1, los sustituyentes B_{Nuc} , X, R y L son como se describen para la Fórmula (I) en el presente documento.

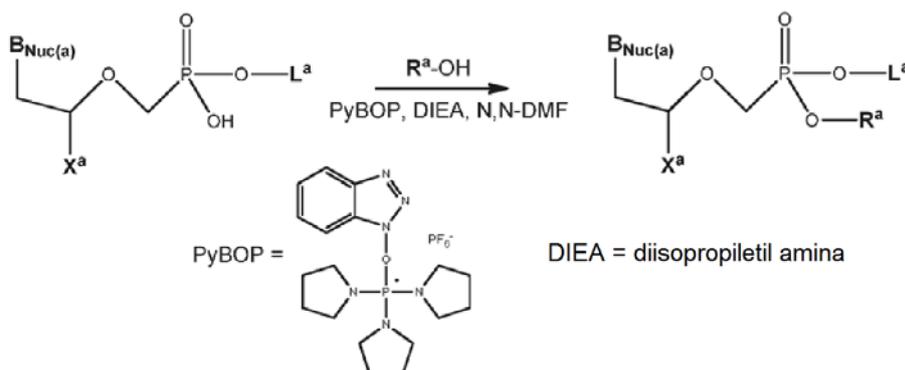
En otro aspecto, se proporciona un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (Ia), como se representa en el Esquema 1a siguiente. Para el Esquema 1a, los sustituyentes $B_{Nuc(a)}$, X^a , R^a y L^a son como se describen para la Fórmula (Ia) en el presente documento.

El método incluye hacer reacciones un monoéster de ANP adecuadamente sustituido con $R-OH$ o R^a-OH en presencia de un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®) para dar un diéster. Los métodos para preparar monoésteres de ANP son bien conocidos. Para ejemplos, véase Beadle, J. R et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49:2010-2015, y Valiaeva, N. et al. Antiviral Research, 2006, 72:10-19. El uso de PYBOP® para la síntesis de diésteres de fosfonato se describió por primera vez en Campagne, J-M. et al. Tetrahedron Letters, 1993, 34:6743-6744. También pueden usarse otros reactivos de acoplamiento/condensación, por ejemplo reactivos de uronio, carbodiimida, imidazolio y cloruro de ácido (para una revisión de agentes de acoplamiento véase, por ejemplo, El-Faham, A. & Albericio, F. Chemical Reviews, 2011, 111:6557-6602).

Esquema 1

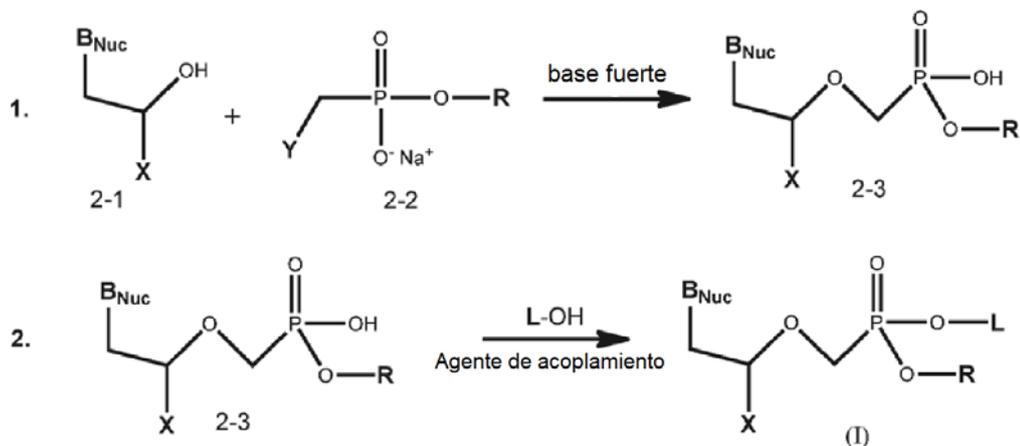


Esquema 1a



También se desvela en el presente documento un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (I). El método incluye las etapas proporcionadas en el Esquema 2 siguiente:

Esquema 2

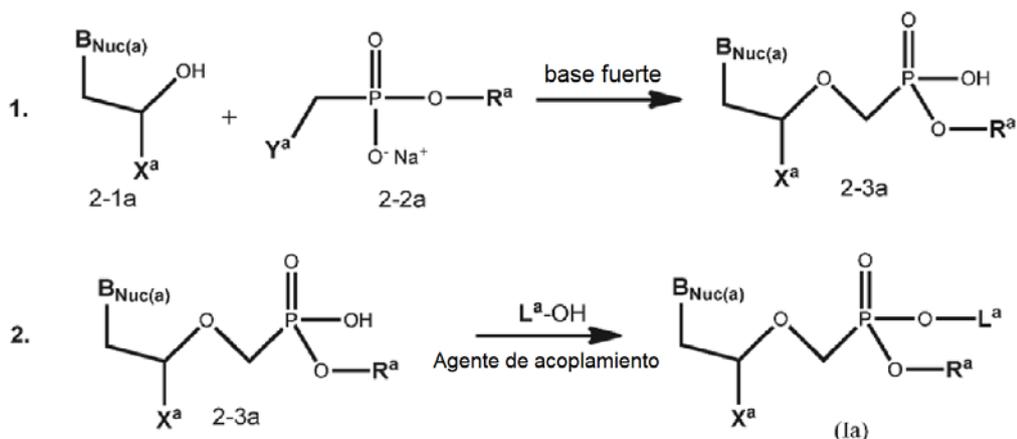


En el método del Esquema 2, B_{Nuc} es una base de purina o pirimidina de origen natural, o un análogo de la misma; L es un proreosto lipófilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, u O-glicerilo sustituido que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)-\text{CH}_2(\text{OR}^2)$ (II), en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir; R es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo inferior sustituido o sin sustituir; X es hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir o heteroalquilo inferior sustituido o sin sustituir; e Y es un grupo saliente.

El método incluye: 1) poner en contacto un nucleósido B_{Nuc} protegido con la estructura de Fórmula (2-1) con un éster con la estructura de Fórmula (2-2) en presencia de una base fuerte en condiciones adecuadas para proporcionar un monoéster con la estructura de Fórmula (2-3); y 2) hacer reaccionar el monoéster formado de este modo con la estructura de Fórmula (2-3) con L-OH en presencia de un agente de acoplamiento como es conocido en la técnica, sintetizando de este modo un compuesto con la estructura de Fórmula (I).

En otro aspecto, se proporciona un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (Ia). El método incluye lo siguiente según se proporciona en el Esquema 2a. Para el Esquema 2a, los sustituyentes $\text{B}_{\text{Nuc(a)}}$, X^a , R^a y L^a son como se describen para la Fórmula (Ia) en el presente documento, e Y^a puede ser un grupo saliente.

Esquema 2a

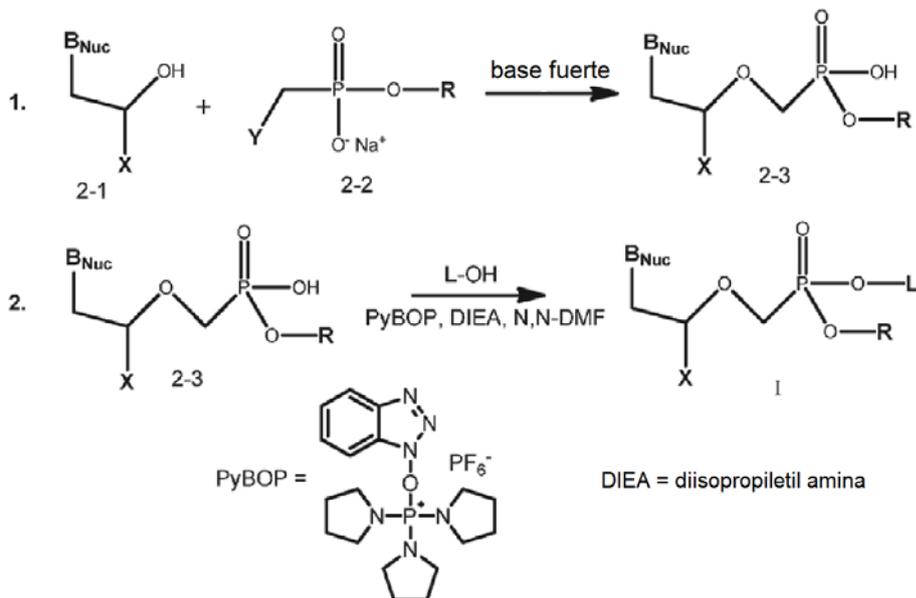


El método incluye: 1) poner en contacto un nucleósido B_{Nuc} protegido con la estructura de Fórmula (2-1a) con un éster con la estructura de Fórmula (2-2a) en presencia de una base fuerte en condiciones adecuadas para proporcionar un monoéster con la estructura de Fórmula (2-3a); y 2) hacer reaccionar el monoéster formado de este modo con la estructura de Fórmula (2-3a) con L^a -OH en presencia de un agente de acoplamiento como es conocido en la técnica, sintetizando de este modo un compuesto con la estructura de Fórmula (Ia).

El método pueden incluir las etapas proporcionadas en el Esquema 2-1 siguiente, específicamente, poner en contacto un nucleósido adecuadamente protegido (estructura general 2-1) donde B_{Nuc} es una base de purina o

5 pirimidina de origen natural o modificada, con un éster de estructura general 2-2 (donde Y es un grupo saliente tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bromo, yodo, o similares) en presencia de una base fuerte y un disolvente adecuado para producir monoésteres de ANP de Fórmula 2-3, y en segundo lugar, hacer reaccionar el monoéster de ANP 2-3 con L-OH (es decir, forma hidroxí de L) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como PYBOP® para dar un diéster de Fórmula (I).

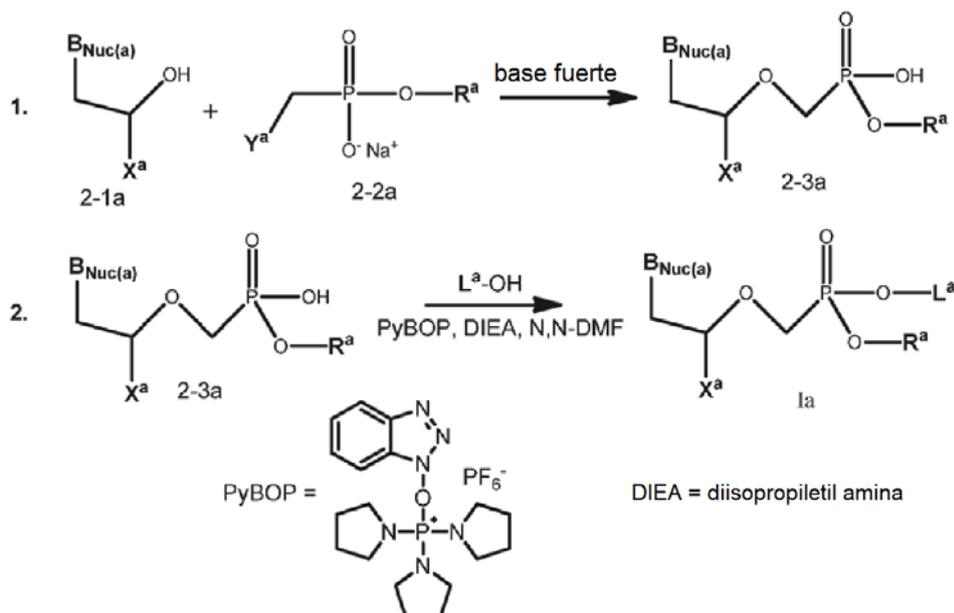
Esquema 2-1



10 También se desvela en el presente documento un método para la síntesis de un compuesto con la estructura de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 2-1. B_{Nuc} , X, R y L son como se describen para la Fórmula (I) en el presente documento, e Y puede ser un grupo saliente; comprendiendo dicho método: poner en contacto un compuesto de Fórmula (2-1) que tiene un B_{Nuc} protegido con un compuesto de Fórmula (2-2) en presencia de una base fuerte para formar un compuesto de Fórmula (2-3); y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (2-3) con L-OH en presencia de un agente de acoplamiento para formar el compuesto de Fórmula (I).

15

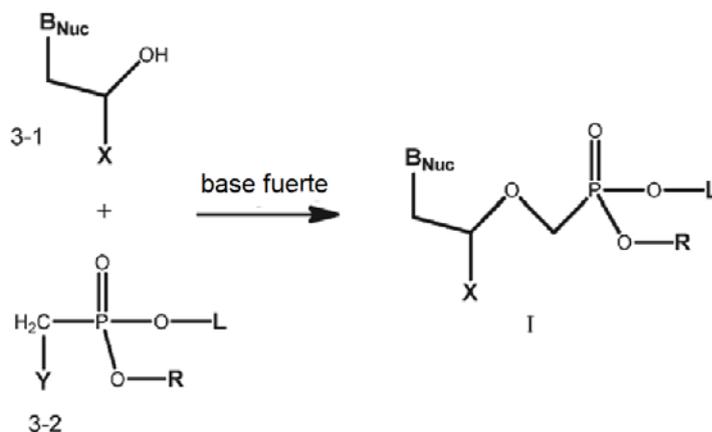
Esquema 2-1a



En otro aspecto, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto con la estructura de Fórmula (Ia) de acuerdo con el Esquema 2-1a. Para este método, $B_{Nuc(a)}$ es como se describe para la Fórmula (Ia) en el presente documento; L^a es un heteroalquilo C_{13-29} sin sustituir; R^a puede seleccionarse entre un alquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, un aril(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir y un heterocicloalquil(alquilo C_{1-6}) sustituido o sin sustituir; X^a puede ser hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con hidróxi o un alcoxi C_{1-6} sin sustituir; e Y^a puede ser un grupo saliente; comprendiendo dicho método: poner en contacto un compuesto de Fórmula (2-1a), que tiene un $B_{Nuc(a)}$ protegido, con un compuesto de Fórmula (2-2a) en presencia de una base fuerte para formar un compuesto de Fórmula (2-3a); y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (2-3a) con L^a-OH en presencia de un agente de acoplamiento para formar el compuesto de Fórmula (Ia).

También se desvela en el presente documento un método para sintetizar un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 3 siguiente. Para el Esquema 3, los sustituyentes B_{Nuc} , X , R y L son como se describen para la Fórmula (I) en el presente documento.

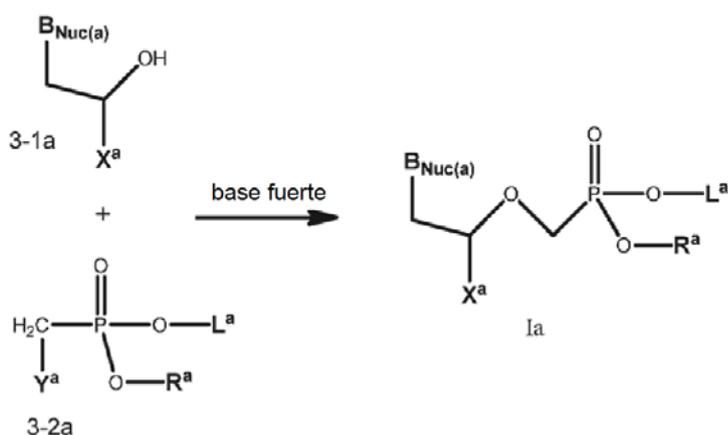
Esquema 3



El método incluye poner en contacto un nucleósido adecuadamente protegido (estructura general 3-1 donde B_{Nuc} es una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada), con un diéster de estructura general 3-2 (donde Y es un grupo saliente tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bromo, yodo, o similares) en presencia de una base fuerte y un disolvente adecuado para producir un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, se proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula (Ia) como se describe en el Esquema 3a. Para el Esquema 3a, los sustituyentes $B_{Nuc(a)}$, X^a , R^a y L^a son como se describen para la Fórmula (Ia) en el presente documento, e Y^a es un grupo saliente.

Esquema 3a



El método incluye poner en contacto un nucleósido adecuadamente protegido (3-1a), con un diéster 3-2 (donde Y^a es un grupo saliente, tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bromo, yodo, o similares)

en presencia de una base fuerte y un disolvente adecuado para producir un compuesto de Fórmula (Ia).

V. Composiciones farmacéuticas

- 5 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) y/o un compuesto de Fórmula (Ia) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo).

10 Las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias vehículo, orgánicas o inorgánicas, farmacéutica y fisiológicamente aceptables, adecuadas para la aplicación enteral o parenteral que no reaccionen perjudicialmente con el agente activo. Los vehículos adecuados, farmacéuticamente aceptables, son, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas e hidratos de carbono, tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinil pirrolidina.

15 Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para ejercer influencia sobre la presión osmótica, tampones, colorantes, y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos descritos en el presente documento.

20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en solitario o pueden administrarse simultáneamente al paciente. Se entiende que la administración simultánea incluye la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las preparaciones también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

25

A. Formulaciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por tanto, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por inyección (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía transdérmica. También se contempla que para administrar los compuestos descritos en el presente documento puedan utilizarse múltiples vías de administración (por ejemplo, la vía intramuscular, oral, transdérmica). Por consiguiente, se contemplan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente y uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables.

30

35

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas, los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

40

En los polvos, el transportador es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo, que tiene las propiedades de unión necesarias, en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño deseados.

45

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de 5 % a 70 % del compuesto activo. Los transportadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante, tal como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que de esta manera está asociado con él. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar, pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

50

55

Para preparar supositorios, primero se funde una cera bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente mediante agitación en la misma. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.

60

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones acuosas de propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

65

Cuando se necesita o se desea la aplicación parenteral, los aditivos particularmente adecuados son soluciones

inyectables, estériles, preferentemente soluciones oleaginosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos los supositorios. En particular, como transportadores para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de dextrosa, ciclodextrinas, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros en bloque de polioxietileno, y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incorporarse en liposomas o administrarse mediante bombas transdérmicas o parches. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para su uso incluyen las descritas, por ejemplo, en PHARMACEUTICAL SCIENCES (17ª Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y en el documento WO 96/05309.

Las soluciones acuosas para el uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y/o agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse dispersando en agua el componente activo finamente dividido con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase distintas cantidades de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, una oblea, o únicamente, una pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada. En realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede estar en forma de un aplicador previamente cargado con una composición farmacéutica descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición farmacéutica que contenga una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia)). En realizaciones, el aplicador previamente cargado puede cargarse con una composición farmacéutica en forma de crema, gel o pomada, que contenga un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia)).

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede modificarse o ajustarse de 0,1 mg a 10.000 mg, más normalmente de 1,0 mg a 1.000 mg, más normalmente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la fuerza del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y por tanto pueden requerir un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición. Dichos co-disolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxil 35. Dichos co-disolventes se emplean normalmente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o, de otra manera, para mejorar la formulación. Dichos agentes desarrolladores de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se emplean normalmente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o bienestar. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes, y sustratos de vehículos de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan muy detalladamente en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760.

B. Dosificaciones eficaces

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones en las que el principio activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad real, eficaz, para una aplicación particular dependerá, *inter alia*, de la afección que se esté tratando. Por ejemplo, cuando se administra en métodos para tratar cáncer, dichas composiciones contendrán una cantidad eficaz de principio activo para lograr el resultado deseado (por ejemplo, disminuyendo el número de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) de los compuestos administrados pueden variar dependiendo de diversos factores, incluyendo la vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, la salud, el peso

corporal, el índice de masa corporal y la dieta del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando; la presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; el tipo de tratamiento simultáneo; y las complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Junto con los métodos y compuestos descritos en el presente documento, pueden utilizarse otros regímenes o agentes terapéuticos.

Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en seres humanos pueden calcularse posteriormente a partir de modelos animales utilizando técnicas convencionales que se confirman o revisan en ensayos clínicos reales.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente y del compuesto que se esté empleando. La dosis administrada a un paciente debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis se determinará también según la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso que se produzca. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en incrementos pequeños hasta que, dependiendo de las circunstancias, se consigue el efecto óptimo. En una realización, el intervalo de dosificación es del 0,001 % al 10 % p/v. En otra realización, el intervalo de dosificación es del 0,1 % al 5 % p/v.

Las cantidades e intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles eficaces del compuesto administrado para el síntoma clínico en particular que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico equiparable a la gravedad de la patología del individuo.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se puede planificar un régimen de tratamiento terapéutico o profiláctico eficaz que no ocasione toxicidad sustancial y que por tanto sea eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación deberá implicar la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores tales como la fuerza del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo preferido de administración y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

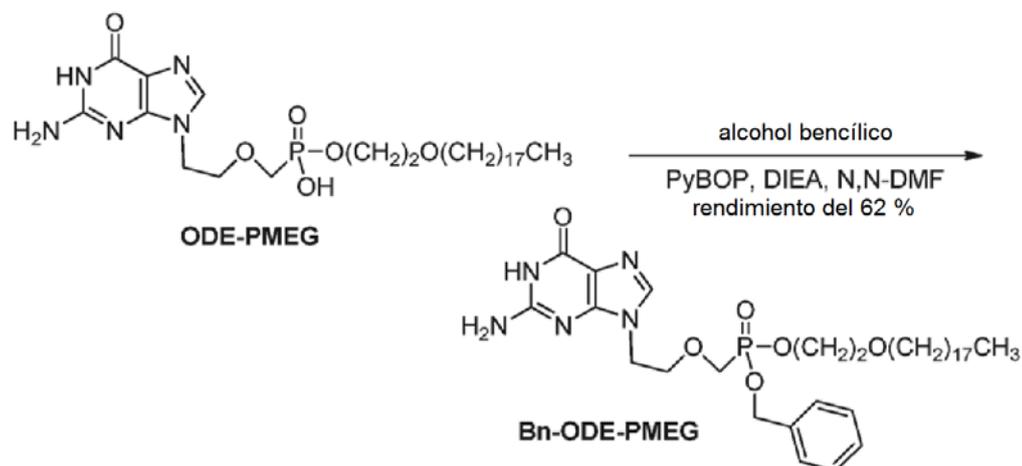
C. Toxicidad

La relación entre la toxicidad y el efecto terapéutico de un compuesto particular es su índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL_{50} (la cantidad letal de compuesto en el 50 % de la población) y la DE_{50} (la cantidad eficaz de compuesto en el 50 % de la población). Se prefieren compuestos que presenten índices terapéuticos elevados. Para formular un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos, pueden utilizarse los datos obtenidos del índice terapéutico de ensayos de cultivos celulares y/o de estudios realizados con animales. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente en un intervalo de concentraciones en plasma que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Véase, por ejemplo, Fingl et al., en: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, capítulo 1, pág.1, 1975. Teniendo en cuenta la afección del paciente y el método particular en el que se utilice el compuesto, el propio médico puede elegir la formulación, la vía de administración y la dosificación exactas.

VI. Ejemplos

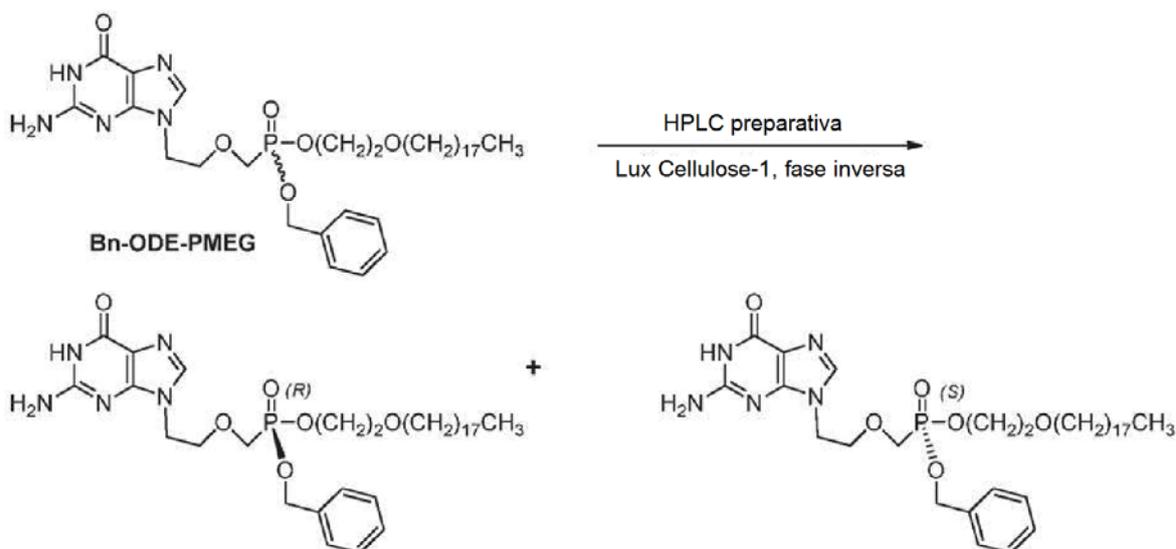
Métodos Químicos Generales: Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. La purificación cromatográfica se realizó usando el método ultrarrápido con gel de sílice 60 (EMD Chemicals, Inc., malla 230-400). Los espectros de RMN 1H se registraron en un espectrómetro Varian HG funcionando a 400 MHz y se indicaron en unidades de partes por millón (ppm) en relación al tetrametilsilano interno a 0,00 ppm. Se registraron espectros de masas de ionización por electronebulización de rutina (IEN-EM) en un espectrómetro Finnigan LCQDECA y se registraron espectros de masas de alta resolución (HRMS) en un espectrómetro de masas Agilent 6230 Accurate-Mass TOFMS en modo de IEN negativo. La pureza de los compuestos diana se caracterizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Beckman Coulter System Gold. La columna analítica fue una PHENOMENEX® SYNERGI™ Polar-RP (4,6 x 150 mm) equipada con una columna de protección SECURI-TYGUARD™. La fase móvil A fue 95 % de agua/5 % de metanol y la fase móvil B fue 95 % de metanol/5 % de agua. A un caudal de 0,8 ml/min, se usó elusión isocrática. Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 274 nm. La homogeneidad de los compuestos diana también se confirmó por cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice Analtech-GF (250 μ m) y el sistema de disolventes: $CHCl_3/MeOH/NH_4OH/H_2O$ con. (70:30:3:3 v/v). Los resultados de la TLC se visualizaron con luz UV, Phospray (Supelco, Bellefonte, PA, Estados Unidos) y carbonizando a 400 °C.

Ejemplo 1. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi) etil]guanina, 1-(Rp,Sp) (Comp. 1, Bn-ODE-PMEG).



5 A una solución de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina (ODE-PMEG) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al.; Antiviral Research, 2006, 72:10-19] (0,21 g, 0,35 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,27 g, 0,525 mmol) y alcohol bencílico anhidro (0,05 ml, 0,525 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,24 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. La elución con CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) dio 0,15 g (62 %) del Comp. 1 en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 7,56 (s, 1H); 7,35-7,40 (m, 5H); 5,08 (dd, J = 9 Hz, J1=2 Hz, 2H); 4,19 (t, J = 7 Hz, 2H); 4,09-4,17 (m, 2H); 3,87 (t, J = 5 Hz, 2H); 3,85 (dd, J = 8Hz, J1=2 Hz, 2H); 3,57 (t, J = 5Hz, 2H); 3,44 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,50-1,60 (m, 2H); 1,20-1,38 (m, 30H); 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 676,34 (M+H)⁺, 698,41 (M+Na)⁺.

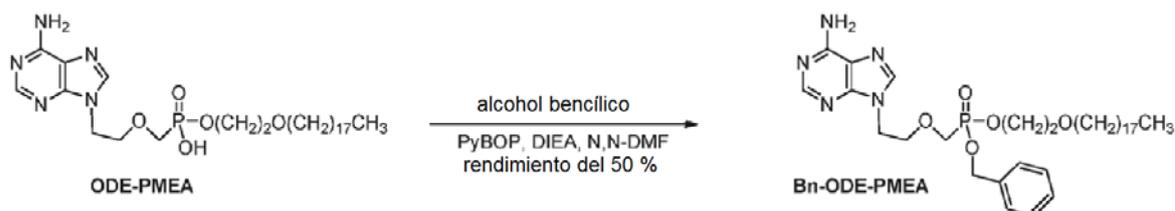
15 **Ejemplo 2. Resolución de enantiómeros P-quirales de bencil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina.**



20 Se obtuvo Bn-ODE-PMEG del Ejemplo 1 en forma de una mezcla de enantiómeros debido a la quiralidad en el fósforo. Los enantiómeros se separaron en una columna Lux™ Cellulose-1 (Phenomenex®, Torrance, CA, Estados Unidos) usando condiciones de fase inversa (fase móvil de 50:50:0,1 de AmmAc 20 mM:AcN:TFA). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros P-quirales no se determinó. La resolución cromatográfica preparativa del material obtenido en el Ejemplo 1 proporcionó dos enantiómeros que se caracterizaron como **1a** (enantiómero de elución rápida) y **1b** (enantiómero de elución lenta). Un cromatograma de ejemplo se proporciona en la Fig. 1.

En los siguientes ejemplos, se describe la preparación de la mezcla racémica, sin embargo, el método del Ejemplo 2, o modificaciones del mismo conocidas en la técnica, puede usarse para resolver cada uno en enantiómeros o diastereómeros ópticamente activos según se necesite.

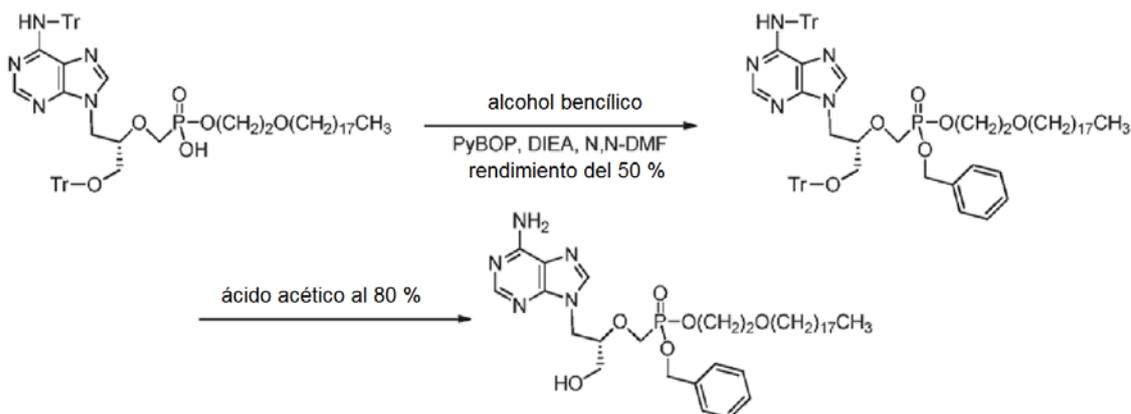
30

Ejemplo 3. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]adenina (Comp. 2, Bn-ODE-PMEA).

- 5 A una solución de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]adenina (ODE PME A) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al. Antiviral Research 2006, 72:10-19] (0,2 g, 0,35 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,27 g, 0,525 mmol), alcohol bencílico anhidro (0,05 ml, 0,525 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,24 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,12 g (50 %) del compuesto 2. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,25 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,30-7,40 (m, 5H); 5,07 (dd, J = 9 Hz, J1=2 Hz, 2H); 4,38 (t, J = 7 Hz, 2H); 4,08-4,18 (m, 2H); 3,88 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 8Hz, J1=2 Hz, 2H); 3,56 (t, J = 5Hz, 2H); 3,42 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,50-1,60 (m, 2H); 1,20-1,38 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 660,55 (M+H)⁺.

Ejemplo 4. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-(S)-[3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil] adenina (Comp. 218, Bn-ODE-(S)-HPMPA).

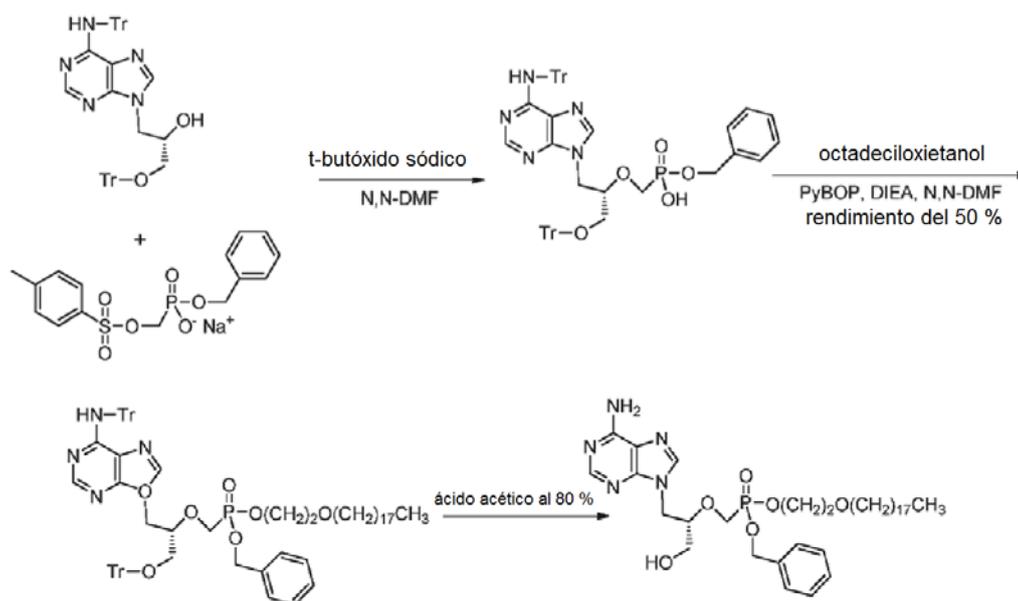
- 20 Método 1:



- 25 A una solución de octadeciloxietil 9-(S)-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi) propil]-N⁶-tritoladenina (preparada como se describe en: Beadle, J. R. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49:2010-2015) (0,42 g, 0,38 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,30 g, 0,58 mmol), alcohol bencílico (0,06 ml, 0,58 mmol) en N,N-DMF seca (2 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,4 ml, 1,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). Se evaporó acetato de etilo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,23 g (51 %) del producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 7,89 (s, 1H); 7,16-7,40 (m, 36H); 5,03 (dd, J = 9 Hz, J1=2 Hz, 2H); 4,27-4,44 (m, 2H); 4,06-4,14 (m, 1H); 3,91-4,04 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 8Hz, J1=2 Hz, 2H); 3,40-3,50 (m, 2H); 3,27-3,40 (m, 4H); 1,42-1,58 (m, 2H); 1,18-1,38 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 1174,27 (M+H)⁺.

- 35 El intermedio protegido (0,13 g, 0,11 mmol) se añadió a ácido acético ac. al 80 % (10 ml) y se agitó a 30 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 218 (0,04 g, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,25 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,26-7,38 (m, 5H); 5,09 (dd, J = 9 Hz, J1=2 Hz, 2H); 4,28-4,43 (m, 2H); 4,06-4,18 (m, 1H); 3,95-4,05 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 8Hz, J1=2 Hz, 2H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,25-3,38 (m, 4H); 1,49-1,60 (m, 2H); 1,10-1,40 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 690,49 (M+H)⁺, 712,47 (M+H)⁺.

- 40 Método 2:

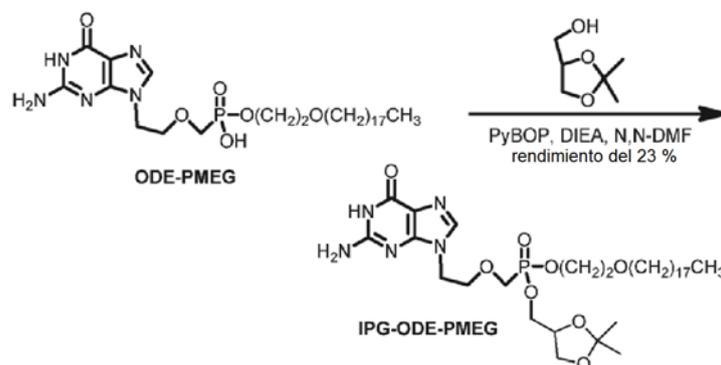


Una mezcla de 9-(S)-[3-tritiloxi-2-hidroxiopropil]-*N*⁶-tritiladenina [preparada como en: Webb, R. R., Nucleosides & Nucleotides, 1989, 8:619-24] (1,4 g, 2,0 mmol) y *tert*-butóxido sódico (0,39 g, 4 mmol) en N,N-DMF seca (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió *p*-toluenosulfoniloximetilfosfonato de bencilo (0,94 g, 2,5 mmol, véase el Ejemplo 6). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar bencil 9-(S)-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-*N*⁶-tritiladenina 0,75 g (42 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-*d*₄) δ 8,09 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,08-7,60 (m, 30H); 4,84-4,88 (m, 2H); 4,20-4,30 (m, 2H); 3,78-4,90 (m, 1H); 3,50-3,72 (m, 2H), 2,99-3,18 (m, 2H).

A una solución de este intermedio (0,2 g, 0,22 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,17 g, 0,33 mmol) y octadeciloxietanol (0,10 g, 0,33 mmol) en N,N-DMF seca (2 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,15 ml, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,15 g (58 %) del producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-*d*₄) δ: 7,93 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,16-7,42 (m, 35H); 5,00 (dd, J = 9 Hz, J₁ = 2 Hz, 2H); 4,27-4,44 (m, 2H); 4,06-4,14 (m, 1H); 3,91-4,04 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 8Hz, J₁ = 2 Hz, 2H); 3,40-3,50 (m, 2H); 3,27-3,40 (m, 4H); 1,42-1,58 (m, 2H); 1,18-1,38 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 1174,29 (M+H)⁺; 1196,52 (M+Na)⁺.

El compuesto protegido (0,15 g, 0,13 mmol) se trató con ácido acético ac. al 80 % (10 ml) a 30 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 218 (0,06 g, 68 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-*d*₄) δ: 8,24 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,34-7,38 (m, 5H); 5,06 (dd, J = 9 Hz, J₁ = 2 Hz, 2H); 4,28-4,46 (m, 2H); 4,06-4,16 (m, 2H); 3,95-4,16 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H); 3,52-3,66 (m, 4H); 3,39-3,48 (m, 2H); 1,49-1,60 (m, 2H); 1,20-1,40 (m, 30H); 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 690,47 (M+H)⁺; 712,45 (M+Na)⁺.

Ejemplo 5. Preparación de isopropilideno gliceril octadeciloxietil 9-(2-fosfonometoxietil)guanina.

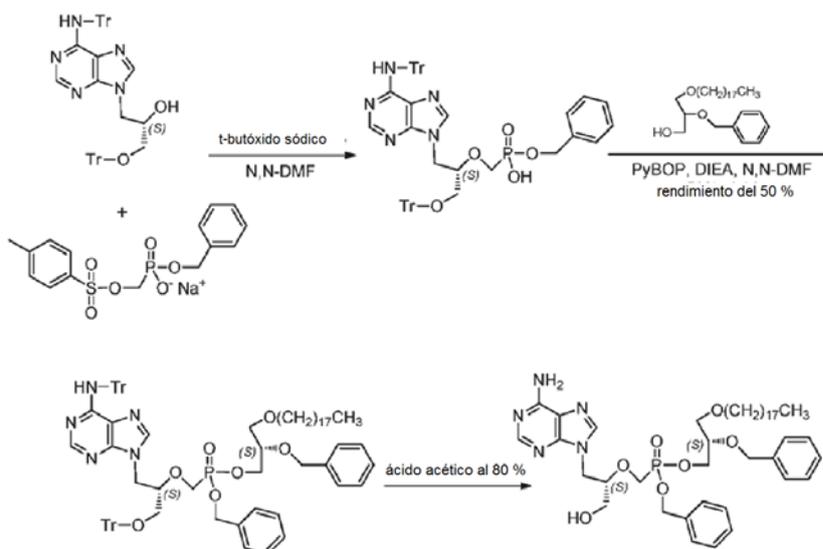


A una suspensión de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina (ODE PMEG)) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al.; Antiviral Research, 2006, 72:10-19] (0,18 g, 0,30 mmol), cloruro de oxalilo (0,56 ml, 0,48 mmol) en tolueno seco (5 ml), se añadió DMF (0,06 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío y se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadió isopropilideno glicerol (0,09 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturado (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La fracción de tolueno se evaporó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,05 g de IPG-ODE-PMEG (23 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 8,91 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 4,44-4,52 (m, 2H); 4,18-4,34 (m, 2H); 4,13-4,18 (m, 1H); 4,02-4,13 (m, 2H); 3,95-4,18 (m, 2H); 3,68-3,84 (m, 2H); 3,60-3,67 (m, 2H); 3,44-3,52 (m, 2H); 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,22-1,34 (m, 30H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 700,37 (M+H)⁺, 722,43 (M+Na)⁺.

Ejemplo 6. Preparación de p-toluenosulfoniloximetil fosfonato de bencilo, sal sódica.

Se disolvió p-toluenosulfoniloximetil fosfonato de dietilo (3,2 g, 9,9 mmol) en N,N-DMF (10 ml) y después se añadió bromotrimetilsilano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). Se añadió una mezcla de etanol/agua (10 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y se coevaporaron con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se suspendió en tolueno (50 ml) y después se añadió cloruro de oxalilo (1,3 ml, 15,0 mmol), seguido de N,N-DMF (0,01 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y se coevaporaron con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se suspendió en tolueno (25 ml) y después se añadió alcohol bencílico anhidro (1,5 ml, 15,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de bicarbonato sódico saturado (15 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 min. La fracción de tolueno se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,94 g de p-toluenosulfoniloximetil fosfonato de bencilo, sal sódica (81 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,72 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,30-7,33 (m, 7H); 4,88 (d, J = 7 Hz, 2H); 4,02 (d, J = 9 Hz, 2H); 2,44 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 7. Preparación de bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-gliceril 9-(S)-[(3-hidroxiopropil-2-fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 230, Bn-ODBG-(S)-HPMPA).

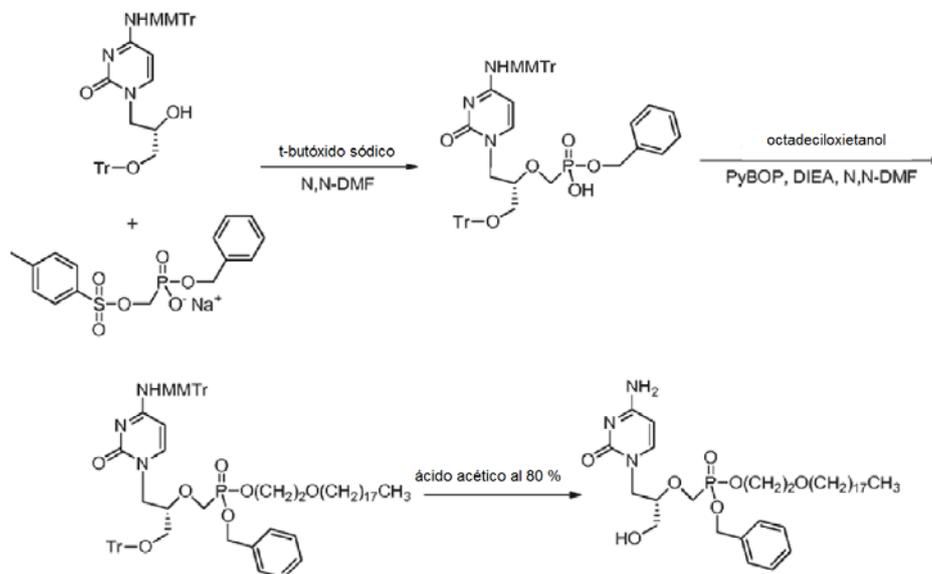


A una solución de bencil 9-(S)-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-N⁶-tritoliladenina (preparada como en el Ejemplo 4, método 2) (0,4 g, 0,44 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,27 g, 0,51 mmol), 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol (0,22 g, 0,51 mmol) en N,N-DMF seca (1 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,30 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,15 g (58 %) del producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,88 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,19-7,42 (m, 40H); 4,95-5,03 (m, 2H); 4,57-4,60 (m, 2H); 4,29-4,39 (m, 2H); 4,16-4,28 (m, 2H); 4,00-4,12 (m, 1H); 3,90-3,98 (m, 1H); 3,65-3,81 (m, 4H); 3,45-3,49 (m, 2H); 1,46-1,53 (m, 2H); 1,22-1,32 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 1294,27 (M+H)⁺, 1316,57 (M+Na)⁺.

El compuesto protegido (0,33 g, 0,13 mmol) se trató con ácido acético ac. al 80 % (20 ml) a 30 °C durante 3 h. Después, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 230 (0,13 g, 65 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 8,22 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,27-7,35 (m,

10H); 4,99-5,04 (m, 2H); 4,58-4,66 (m, 2H); 4,33-4,43 (m, 1H); 4,16-4,33 (m, 2H); 3,94-4,12 (m, 2H); 3,80-3,88 (m, 1H); 3,68-3,78 (m, 2H); 3,38-3,62 (m, 4H); 1,50-1,58 (m, 2H); 1,22-1,38 (m, 30H); 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 810,47 (M+H)⁺, 832,44 (M+Na)⁺.

5 **Ejemplo 8. Preparación de bencil octadeciloxietil 1-[(S)-[(3-hidroxi-2-fosfonometoxi)propil]citosina (Comp. 219, Bn-ODE-(S)-HPMPC).**



10 Una mezcla de 1-(S)-[3-tritiloxi-2-hidroxi-propil]-N⁴-monometoxitritilcitosina [preparada como se describe en: Beadle, J. R., et al., Sol. Int. PCT WO 2005/087788 A2, publicada el 22 de sep. de 2005] (1,84 g, 2,63 mmol) y *tert*-butóxido sódico (1,24 g, 3,29 mmol) en DMF seca (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió p-
 15 toluenosulfoniloximetilfosfonato de bencilo (0,94 g, 2,5 mmol, véase Ejemplo 6) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar bencil 1-(S)-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-N⁴-monometoxitritilcitosina 1,25 g (52 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,12-7,48 (m, 24H); 7,05 (d, J = 9Hz, 1H); 6,79 (d, J = 9Hz, 1H); 4,70 (dd, J₁ = 30 Hz, J₂ = 6Hz, 2H); 4,20-4,30 (m, 2H); 3,78-4,90 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,50-3,72 (m, 2H), 2,99-3,18 (m, 2H). (EI): 883,99 (M+H)⁺, 906,22 (M+Na)⁺.

20 A una solución de este intermedio (0,6g, 0,66mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,52 g, 0,99 mmol), octadeciloxietanol (0,31 g, 0,52 mmol) en DMF seca (5 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,46 ml, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). Se evaporó acetato de etilo y el residuo se purificó por cromatografía en
 25 columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar el producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,18-7,44 (m, 34H); 7,13 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂=7Hz, 1H); 6,85 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,00 (dd, J₁ = 8Hz, J₂ = 3Hz, 2H); 4,04-4,12 (m, 2H); 3,88-3,95 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,58-3,79 (m, 4H); 3,45-3,57 (m, 2H); 3,16-3,22 (m, 1H); 3,02-3,08 (m, 1H); 1,43-1,52 (m, 2H); 1,08-1,38 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). (EI): 1180,10 (M+H)⁺, 1202,57 (M+Na)⁺.

30 El compuesto protegido (0,44 g, 0,37 mmol) se trató con ácido acético al 80 % (20 ml) a 30 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto 219 (0,16 g, 64 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,40-7,42 (m, 5H); 7,38 (dd, J₁ = 14Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,73 (dd, J₁ = 14Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,12 (dd, J₁ = 8Hz, J₂ = 3Hz, 2H); 4,10-4,20 (m, 2H); 3,99-4,10 (m, 2H); 3,50-3,80 (m, 7H); 3,40-3,50 (m, 2H); 1,50-1,62 (m, 2H); 1,20-1,40 (m, 30H); 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). Espec. de masas (IEN): 666,54 (M+H)⁺, 688,52 (M+Na)⁺.

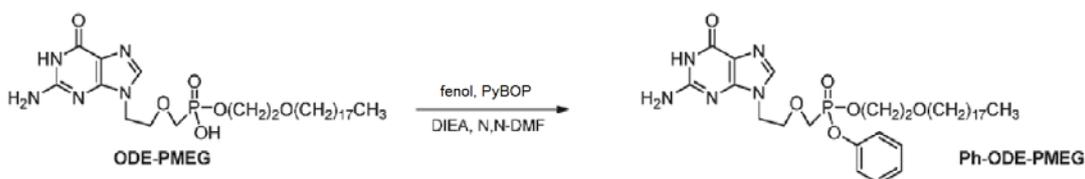
40 **Ejemplo de referencia 9. Preparación de bencil 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-gliceril 1-(S)-[3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]citosina (Comp. 231, Bn-ODBG (S)-HPMPC).**

A una solución del intermedio del Ejemplo 8, bencil 1-(S)-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-N⁴-monometoxitritilcitosina (0,57 g, 0,63 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,49 g, 0,95 mmol) y 1-O-octadecil-2-O-bencil-sn-glicerol (0,41 g, 0,95 mmol) en DMF seca (5 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,44 ml, 2,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato

sódico (2 x 10 ml). Se evaporó acetato de etilo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,30 g (36%) del producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,19-7,45 (m, 39H); 7,15 (dd, J₁ = 14Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 6,82 (dd, J₁ = 14Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,00 (dd, J₁ = 8Hz, J₂ = 3Hz, 2H); 4,69-4,71 (m, 2H); 4,05 (s, 3H), 3,96-4,05 (m, 2H); 3,82-3,90 (m, 1H); 3,50-3,80 (m, 4H); 3,40-3,53 (m, 2H); 3,24-3,40 (m, 4H); 3,02-3,08 (m, 1H); 1,43-1,50 (m, 2H); 1,20-1,40 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). (EI): 1301,06 (M+H)⁺, 1322,58 (M+Na)⁺.

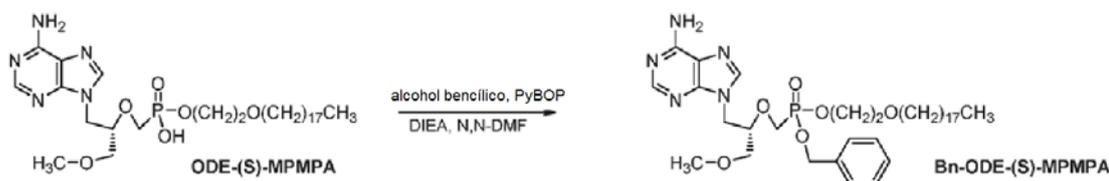
Después, el compuesto protegido (0,30 g, 0,23 mmol) se trató con ácido acético al 80 % (20 ml) a 30 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto 231 (0,10 g, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,31-7,40 (m, 10H); 7,28 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,66 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 7Hz, 1H); 5,07 (dd, J₁ = 8Hz, J₂ = 3Hz, 2H); 4,63-4,66 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,40-3,84 (m, 8H); 1,50-1,62 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 30H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). Espec. de masas (IEN): 786,43 (M+H)⁺, 808,41 (M+Na)⁺.

15 **Ejemplo 10. Preparación de fenil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi) etil]guanina (Comp. 19, Ph-ODE-PMEG):**



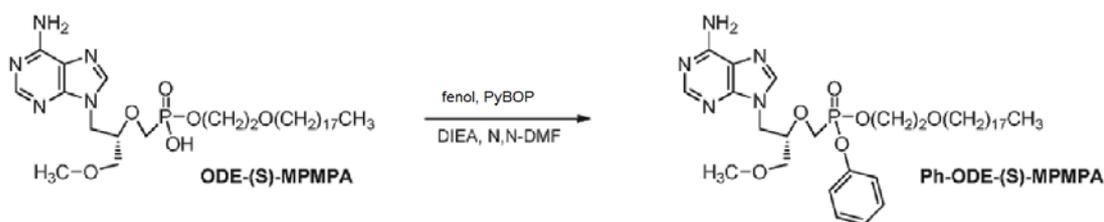
20 A una solución de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina (ODE-PMEG, 0,26 g, 0,44 mmol) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al. Antiviral Research 2006, 72:10-19], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,34 g, 0,66 mmol) y fenol (0,06 g, 0,66 mmol) en N,N-DMF anhidra, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,30 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para proporcionar 0,09 g (31 %) de del compuesto 19 en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,66 (s, 1H); 7,36 (t, J = 8Hz, 2H); 7,20 (t, J = 7 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 8Hz, 2H); 4,23-4,30 (m, 4H); 4,03 (dd, J = 8Hz, J₁ = 2 Hz, 2H); 3,93 (t, J = 5Hz, 2H); 3,61 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H); 1,50-1,60 (m, 2H); 1,20-1,38 (m, 30H); 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 662,43 (M+H)⁺, 684,39 (M+Na)⁺.

35 **Ejemplo 11. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 146, Bn-ODE-(S)-MPMPA).**



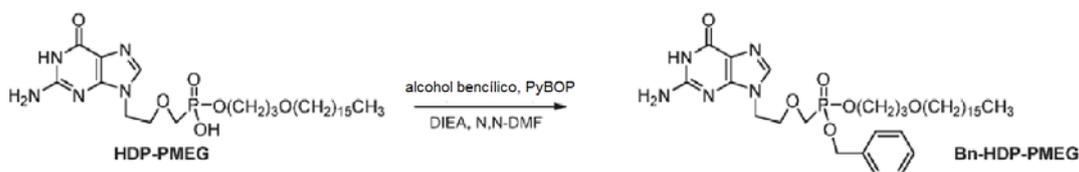
40 A una solución de octadeciloxietil 9-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil] adenina (ODE-S)-MPMPA, 0,62 g, 1,00 mmol) [preparada como se describe en: Valiaeva, N. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19:4616-4625]), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,78 g, 0,66 mmol) y alcohol bencílico (0,16 ml, 1,50 mmol) en N,N-DMF anhidra, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,70 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,29 g (41 %) del compuesto 146. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,24 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 5 H), 5,00-5,15 (m, 2H); 4,40-4,45 (m, 1H); 4,28-4,36 (m, 1H); 4,00-4,18 (m, 3H); 3,80-3,98 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 6H); 3,35 (s, 3H); 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,22 - 1,36 (m, 30 H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 704,52 (M+H)⁺, 726,45 (M+Na)⁺.

50 **Ejemplo 12. Preparación de fenil octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 164, Ph-ODE-(S)-MPMPA).**



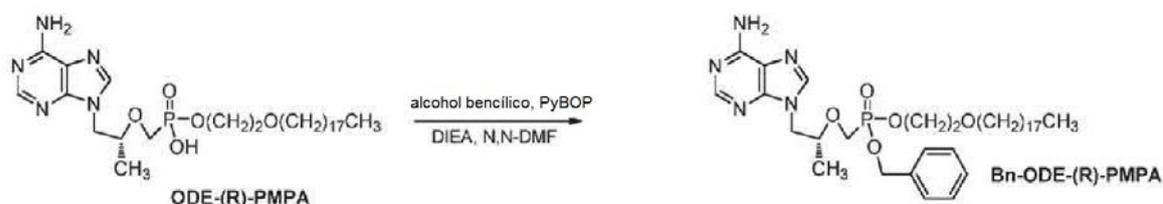
A una solución de octadeciloxietil 9-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil] adenina (ODE (S)-MPMPA, 0,62 g, 1,00 mmol) [preparada como se describe en: Valiaeva, N. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19:4616-4625], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,78 g, 0,66 mmol) y fenol (0,14 g, 1,50 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,70 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,29 g (41 %) del compuesto 164 en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,23 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 7,08 (dt, J = 8,71, 1,15 Hz, 1 H), 4,30 - 4,45 (m, 2 H), 4,11 - 4,28 (m, 3 H), 3,98 - 4,07 (m, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 6 H), 3,34 (s, 3 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 1,22 - 1,36 (m, 30 H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 704,52 (M+H)⁺, 726,45 (M+Na)⁺.

Ejemplo 13. Preparación de bencil hexadeciloxipropil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina (Comp. 25, Bn-HDP-PMEG)



A una solución de hexadeciloxipropil 9-[2-(fosfonometoxi)propil]guanina (HDP PMEG, 0,28 g, 0,49 mmol) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al., Antiviral Research, 2006, 72:10-19], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,39 g, 0,74 mmol) y alcohol bencílico (0,10 ml, 0,74 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,03 g (10 %) del compuesto 25 en forma de un sólido pulverulento de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: 7,62 (s, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 5 H), 5,07 (dd, J = 8,98, 2,02 Hz, 2 H), 4,05 - 4,24 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,31 - 3,42 (m, 4 H), 1,87 (m, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 1,17 - 1,38 (m, 26 H), 0,86 - 0,91 (m, 3 H). EM (EI): 662,46 (M+H)⁺, 684,46 (M+Na)⁺.

Ejemplo 14. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-(R)-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 74, Bn-ODE-(R)-PMPA)

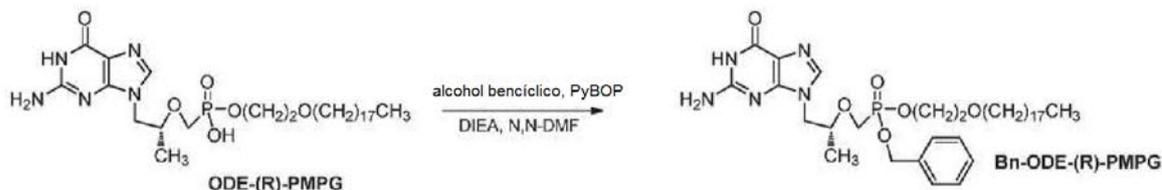


A una solución de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina (ODE-(R)-PMPA, 0,30 g, 0,51 mmol) [preparada como se describe en: Painter, G et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51:3505-3509], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,40 g, 0,77 mmol) y alcohol bencílico (0,08 ml, 0,77 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,24 g (70 %) del compuesto 74. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 5 H), 4,99 - 5,14 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 14,66 Hz, 1 H), 4,07 - 4,20 (m, 3 H), 3,92 (ddd, J = 13,75, 8,98, 4,77 Hz, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,50 - 3,61 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,27 (m, 30 H), 1,21 (d, J = 6,23 Hz, 3 H), 0,09 (t, J = 8,00 Hz, 3 H). EM (EI): 674,48 (M+H)⁺, 693,46 (M+Na)⁺.

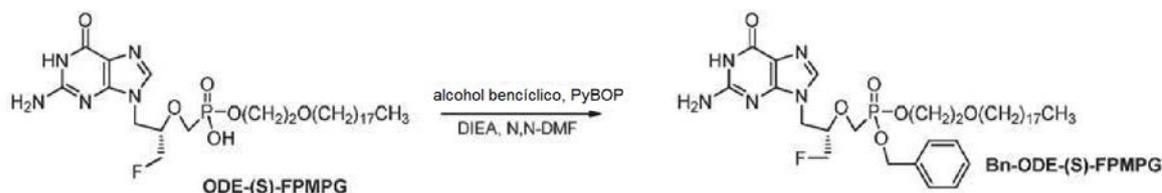
Ejemplo 15. Preparación de fenil octadeciloxietil 9-(R)-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 94, Ph-ODE-(R)-PMPA)

5

A una solución de octadeciloxietil 9-(R)-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina (ODE PMPA, 0,30 g, 0,51 mmol) [preparada como se describe en: Painter, G et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51:3505-3509], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino fosfonio (PYBOP®, 0,40 g, 0,77 mmol) y fenol (0,072 g, 0,77 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para proporcionar 0,25 g (75 %) del compuesto 94. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + metanol-d₄) δ ppm 8,24 (d, J = 3,30 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 6,23 Hz, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,05 - 7,15 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 4,04 - 4,31 (m, 4 H), 3,94 - 4,03 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 9,53, 1,10 Hz, 1 H), 3,60 (d, J = 4,03 Hz, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,21 - 1,35 (m, 33 H), 0,89 (t, J = 8,00 Hz, 3 H). EM (EI): 660,47 (M+H)⁺, 682,41 (M+Na)⁺.

Ejemplo 16. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-(R)-[2-(fosfonometoxi)propil] guanina (Comp. 73, Bn-ODE-(R)-PMPG)

A una solución de octadeciloxietil 9-(R)-[2-(fosfonometoxi)propil]guanina (Bn-ODE-(R)-PMPG, 180 mg, 0,3 mmol) [preparada como se describe en: Painter, G et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51:3505-3509], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino fosfonio (PYBOP®, 312 mg, 0,6 mmol) y alcohol bencílico (97 mg, 0,9 mmol) en N,N-DMF seca (30 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 77 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para proporcionar 60 mg (29 %) del compuesto 73. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 7,82 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 3 H), 5,01 - 5,17 (m, 1 H), 4,07 - 4,18 (m, 2 H), 3,82 - 4,03 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 1 H), 3,44 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 3,36 (dt, J = 3,30, 1,65 Hz, 3 H), 1,54 (m, 2 H), 1,21-1,35 (m, 30 H), 1,18 (dd, J = 6,23, 2,57 Hz, 3 H), 0,88 (t, J = 8,00 Hz, 3 H). EM (EI): 690,49 (M+H)⁺, 712,48 (M+Na)⁺.

Ejemplo 17. Preparación de bencil octadeciloxietil (S)-9-[3-fluoro-2-(fosfonometoxi)propil]guanina (Comp. 289, Bn ODE-(S)-FPMPG)

40

9-(S)-[3-Fluoro-2-(fosfonometoxi)propil]guanina [(S)-FPMPG, 0,32 g, 1,05 mmol] [preparada como se describe en: Jindrich, J. et al., Collect. Czech. Chem. Commun., 1993, 58:1645-1667], se esterificó con octadeciloxietanol (0,33 g, 1,05 mmol) usando N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 0,43 g, 2,1 mmol) en N,N-DMF seca (25 ml) a 50 °C durante

una noche. Se aisló octadeciloxietil (S)-9-[3-fluoro-2-(fosfonometoxi)propil]guanina (ODE(S)-FPMPG) por cromatografía en columna para dar 0,11 g (17 %) del producto. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,18 (s, 1H); 4,50-4,75 (m, 2H); 4,43-4,49 (m, 1H); 4,07-4,16 (m, 1H); 3,98-4,17 (m, 2H); 3,84-3,72 (m, 1H); 3,56-3,60 (m, 2H); 3,42-3,48 (m, 2H); 3,35-3,37 (m, 1H); 1,52-1,60 (m, 2H); 1,20-1,34 (m, 30H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 600,30 (M-H)⁻

5

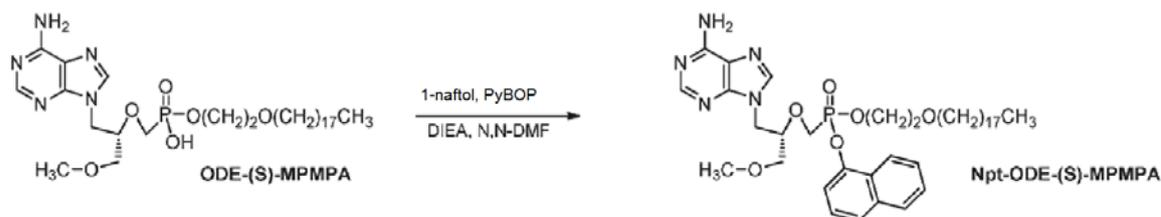
Una mezcla agitada de ODE-(S)-FPMPG (0,11 g, 0,18 mmol), alcohol bencílico (0,06 ml, 0,54 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,28 g, 0,54 mmol) en DMF seca se trató con diisopropiletilamina (DIEA, 0,25 ml, 1,44 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para proporcionar 90 mg (71%) del compuesto 289. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,34 - 7,42 (m, 3 H), 5,04 - 5,17 (m, 1 H), 4,42 - 4,52 (m, 2 H), 4,19 - 4,38 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 3,88 - 4,06 (m, 2 H), 3,64 - 3,73 (m, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 3,18 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 1,49-1,60 (m, 2 H), 1,21 - 1,35 (m, 30 H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 708,50 (M-H)⁻, 730,52 (M+Na)⁺.

10

15

Ejemplo 18. Preparación de naftil octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 398, Npt-ODE-(S)-MPMPA)

20



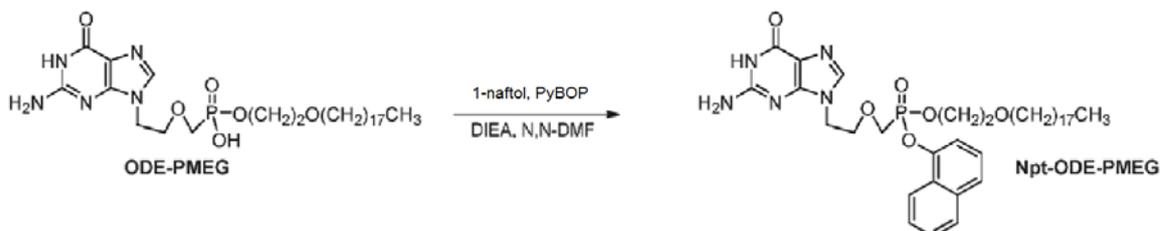
A una solución de octadeciloxietil 9-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi) propil]adenina (ODE MPMPA, 0,30 g, 0,49 mmol) [preparada como se describe en: Valiaeva, N. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19: 4616-4625], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,38 g, 0,73 mmol) y 1-naftol (0,11 g, 0,73 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para producir 0,20 g (56 %) del compuesto 398 en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + metanol-d₄) δ ppm 8,18 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,02-8,11 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 1 H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 2 H), 4,38 - 4,46 (m, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 3 H), 4,09 - 4,24 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 4,58 Hz, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,30 - 3,45 (m, 5 H), 1,49 (d, J = 6,60 Hz, 2 H), 1,19 - 1,34 (m, 30 H), 0,85 - 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 740,54 (M+H)⁺, 762,52 (M+Na)⁺.

25

30

35

Ejemplo 19. Preparación de naftil octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi) etil]guanina (Comp. 361, Npt-ODE-PMEG)



40

A una solución de octadeciloxietil 9-[2-(fosfonometoxi)etil]guanina (ODE PMEG, 0,29 g, 0,50 mmol) [preparada de acuerdo con: Valiaeva, N. et al. Antiviral Research 2006, 72: 10-19], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,39 g, 0,75 mmol) y 1-naftol (0,11 g, 0,75 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,23 g (65 %) del compuesto 361. RMN ¹H (CDCl₃/metanol-d₄) δ: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 7,87 (dd, J = 5,87, 3,30 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 1 H), 7,39 - 7,43 (m, 1 H), 4,30 (ddd, J = 8,62, 5,68, 3,30 Hz, 2 H), 4,16 - 4,21 (m, 2 H), 4,14 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,64 - 3,72 (m, 2 H), 3,56 - 3,61 (m, 1 H), 3,38 (d, J = 4,77 Hz, 1 H), 3,19 (c, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,15 - 1,35 (m,

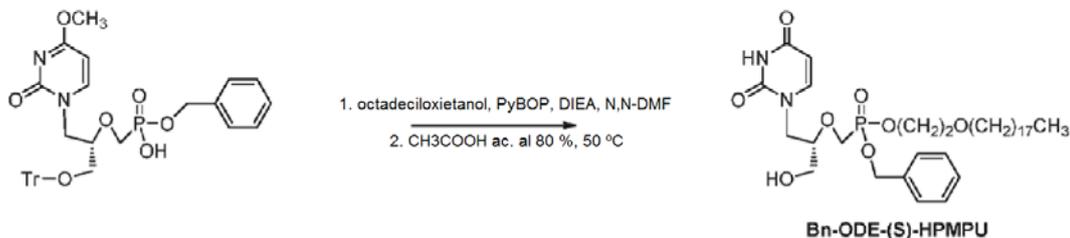
45

50

30 H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (EI): 712,49 (M+H)⁺, 734,41 (M+Na)⁺.

Ejemplo 20. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-(S)-[3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]uracilo (Comp. 221, Bn-ODE-(S)-HPMPU).

5

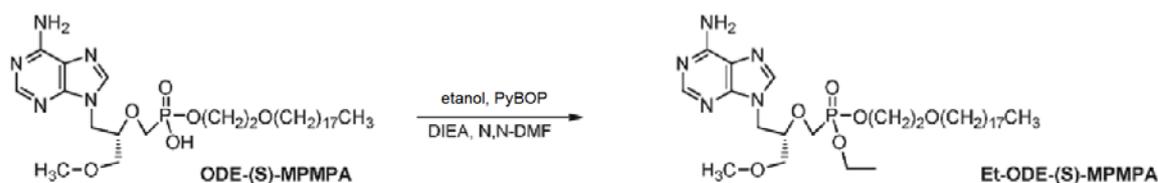


A una solución de bencil 9-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-4-metoxi-uracilo (0,1 g, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®, 0,11 g, 0,20 mmol) y octadeciloxietanol (0,06 g, 0,20 mmol) en N,N-DMF seca se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,03 ml, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml) y después la capa de acetato de etilo se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,024 g (17 %) de bencil octadeciloxietil 9-[3-tritiloxi-2-(fosfonometoxi)propil]-4-metoxiuracilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol) δ ppm 7,56 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 7,16 - 7,51 (m, 15 H), 5,46 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 4,03 - 4,21 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 1 H), 3,65 - 3,85 (m, 2 H), 3,37 - 3,60 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 3,12 (m, 1 H), 1,42-1,62 (m, 2 H), 1,5-1,38 (m, 30 H), 0,88 (t, J = 6,97 Hz, 3 H). EM (EI): 945,66 (M+Na)⁺.

Después, el intermedio protegido se agitó en ácido acético ac. al 80 % durante una noche a 50 °C. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 0,01 g (59 %) del compuesto 221. EM (EI): 667,54 (M+H)⁺, 689,56 (M+Na)⁺.

Ejemplo 21. Preparación de etil octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]adenina (Comp. 182, Et-ODE-(S)-MPMPA).

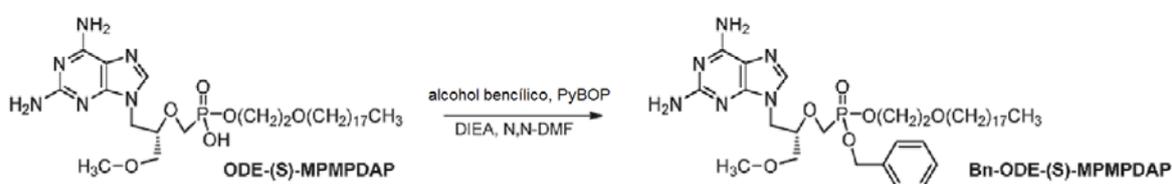
25



A una solución de octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]-adenina (ODE-(S)-MPMPA, 0,30 g, 0,49 mmol) [preparada como se describe en: Valiaeva, N. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19:4616-4625], hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio, (PYBOP®, 0,38 g, 0,73 mmol) en etanol (25 ml), se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). Se evaporó acetato de etilo y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,26 g (84 %) del compuesto 182 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 4,72-4,74 (m, 1 H), 4,62-64 (m, 1 H), 4,44-4,50 (m, 1 H), 4,28-4,35 (m, 1 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 3,81-3,89 (m, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 3 H), 3,42 - 3,52 (m, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 1,56 (m, 2 H), 1,19 - 1,37 (m, 33 H), 0,89 (t, J = 7,20 Hz, 3 H). EM (EI): 642,69 (M+H)⁺, 664,61 (M+Na)⁺.

40

Ejemplo 22. Preparación de bencil octadeciloxietil 9-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi)propil]-2,6-diaminopurina (Comp. 150, Bn-ODE(S)-MPMPDAP).



45

A una solución de octadeciloxietil 9-(S)-[3-metoxi-2-(fosfonometoxi) propil]-2,6-diaminopurina (ODE-(S)-MPMP DAP, 0,20 g, 0,32 mmol) [preparada como se describe en: Valiaeva, N. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19:4616-4625], hexafluorofosfato de ((benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PYBOP®) (0,21 g, 0,40 mmol) y alcohol bencílico (0,04 ml, 0,40 mmol) en N,N-DMF seca, se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 0,07 ml, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (0-5 %) para dar 0,12 g (54 %) del compuesto 150. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+metanol-d₄) δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 5 H), 5,02 - 5,13 (m, 2 H), 4,59 (s, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 4,23 (d, J = 3,67 Hz, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 3 H), 3,84 - 3,92 (m, 2 H), 3,39 - 3,56 (m, 5 H), 3,36 (s, 3 H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,17 - 1,35 (m, 30 H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3 H). EM (EI): 719,62 (M+H)⁺, 741,56 (M+Na)⁺.

Ejemplo 23. Actividad antiproliferativa in vitro de los fosfonatos diésteres de nucleósido en fibroblastos humanos normales y en líneas de cáncer de cuello uterino humano.

Método. Los compuestos se incubaron en cultivo monocapa, a un intervalo de concentraciones, con fibroblastos normales o con líneas celulares de cáncer de cuello uterino humano y después de 4 días, se determinó el número de células viables mediante reducción de rojo neutro como se describió previamente (Valiaeva N, et al., Chemotherapy, 2010, 56(1):54-9). Las líneas celulares se obtuvieron en la *American Type Culture Collection*. Los resultados se representaron gráficamente y se determinó por triplicado la concentración que redujo los niveles de rojo neutro en un 50 % (CC₅₀). Aunque en las líneas celulares de cáncer de cuello uterino humano ya no se produce replicación vírica, se transformaron células Caski mediante el VPH-16 y células Hela mediante el VPH-18.

Resultados. Como se muestra a continuación en la Tabla 11, estos resultados demuestran que los compuestos descritos en el presente documento, fueron de 23,6 veces (por ejemplo, Cpto 219) a 3,750 veces (por ejemplo, Cpto 1), más eficaces en la reducción del número de células viables en las líneas de cáncer de cuello uterino que en fibroblastos humanos normales no transformados.

Tabla 11. Actividad antiproliferativa in vitro de los fosfonato diésteres de nucleósido en fibroblastos humanos normales y en líneas de cáncer de cuello uterino humano

Compuesto N.º	Concentración citotóxica al 50 % (CC ₅₀) µM		
	Fibroblastos humanos normales (FHN)	Caski (VPH-16)	Hela (VPH-18)
219	52	2,0	2,2
218	5,2	0,055	0,029
1	15	0,004	0,009

Ejemplo 24. Actividad antiproliferativa de compuestos en células de leucemia humana de linfocitos T (MT-2).

Método de determinación de citotoxicidad. Células MT-2 se incubaron con fármaco durante 72 horas y se recogieron. Se añadieron perlas de recuento de flujo (Beckman Coulter, Miami, FL) a la suspensión celular, seguido de tinción con yoduro de propidio y análisis utilizando citómetro de flujo y a partir de los recuentos celulares, se calculó la concentración citotóxica del 50 % (CC₅₀) y la viabilidad.

Resultados. Los compuestos desvelados en el presente documento son agentes antiproliferativos eficaces en células de leucemia humana de linfocitos T (MT-2) (Tabla 12).

Tabla 12. Actividad antiproliferativa in vitro en células leucémicas humanas MT-2

Compuesto N.º	CC ₅₀ , Concentración citotóxica al 50 % µleucemia de linfocitos T células MMT2
1	0,036 ± 0,04
1a	<0,01
1b	<0,01
2	<0,010

Ejemplo 25. Actividad anti-VIH.

Método de análisis antivíricos del VIH. Células MT-2 se mantuvieron en RPMI 1640 complementado con SFB al 10 %, tampón HEPES 10 mM, 50 UI de penicilina y 50 µg de estreptomycin/ml. La actividad antivírica de cada compuesto se determinó inoculando células MT-2 con VIH-1_{LAI} a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,001 TCID₅₀/célula, seguido de incubación en presencia de diluciones triples de fármacos en serie (tres pocillos por dilución). Cuatro días después de la infección, se recogieron los sobrenadantes de cultivo, se lisaron con Triton X-100 al 0,5 % y se analizaron para determinar la concentración de antígeno p24 utilizando un análisis de tipo ELISA

comercial (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA). La actividad antivírica de cada compuesto se expresó como CE₅₀, que es la concentración necesaria para inhibir en un 50 % la producción de antígeno p24.

5 *Método de determinación de la citotoxicidad.* Las células MT-2 se incubaron con fármaco durante 72 horas y se recogieron. Se añadieron perlas de recuento de flujo (Beckman Coulter, Miami, FL) a la suspensión celular, seguido de tinción con yoduro de propidio y análisis utilizando citómetro de flujo y a partir de los recuentos celulares, se calculó la concentración citotóxica del 50 % (CC₅₀) y la viabilidad.

10 *Resultados.* La Tabla 13 muestra que los compuestos desvelados en el presente documento tienen actividad antivírica considerable contra el VIH-1 y presentan selectividad.

Tabla 13. Actividad antivírica en células de leucemia linfoblástica humana infectadas con VIH-1 (* = compuesto de referencia)

Compuesto N.º	ACTIVIDAD ANTIVÍRICA EN CÉLULAS MT-2 INFECTADAS POR VIH		
	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
1	<1x10 ⁻⁵	0,036 ± 0,04	>3600
2	<1x10 ⁻⁵	<1x10 ⁻²	-
218	0,13 ± 0,14 (3)	2,3 ± 1,6 (3)	17,7
219	2,7 ± 2,1 (3)	18 ± 3,6 (3)	6,7
230*	0,05 ± 0,03 (3)	19 ± 2,6 (3)	380
231*	2,2 ± 2,1 (3)	22 ± 3,0 (3)	10

CE₅₀, dosis eficaz al 50 %; CC₅₀, dosis citotóxica al 50 %, índice de selectividad CC₅₀/CE₅₀. Ensayo: reducción de p24.

15 **Ejemplo 26. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células FPH infectadas con VHS-2.**

20 *Método.* Células primarias de fibroblastos de prepucio humano (FPH) de pase inferior, se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula, con la cepa G del virus del herpes simple de tipo 2 y se incubaron durante 3 días. Después, se aspiró el medio y las monocapas celulares se tiñeron con violeta de cristal y se aclararon con agua destilada. Después, el violeta de cristal asociado con las células, se cuantificó en un espectrofotómetro y se calculó la concentración del compuesto que era suficiente para reducir la replicación del virus en un 50 % (CE₅₀). La citotoxicidad se midió en paralelo mediante métodos similares para producir la concentración que redujo el número de células en un 50 % (CC₅₀).

25 *Resultados.* Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células FPH infectadas con VHS-2 (* = Compuesto)

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
219	0,10	13,1	131
218	0,04	6,91	173
231*	0,80	34,8	43,5
230*	0,71	37,1	52,2
221	3,8	>10	>2,6

30 **Ejemplo 27. Efecto de los fosfonato diésteres de nucleósido acíclico octadeciloxetil-bencil-(ODE-bn-) orales y de los ODEmonoésteres de fosfonatos de nucleósido acíclico, sobre el peso corporal en ratones Balb-c.**

Método. Durante 5 días, los compuestos se administraron diariamente por sonda gástrica a las dosis indicadas. Los pesos se midieron antes y el día 6 después de 5 dosis.

35 *Resultados.* Como se muestra a continuación en la Tabla 15, estos resultados demuestran que los ODEmonoésteres de Cidofovir (CDV) y PMEG causaron una pérdida de peso corporal de 14,7 % y 19,1 %, respectivamente, lo cual fue estadísticamente muy significativo frente al día cero (p = 0,0007 y p <0,001). Sin embargo, los ODE-bencil diésteres orales de los fosfonatos de nucleósido CDV y PMEG, no mostraron efectos estadísticamente significativos ("ns") sobre el peso corporal en comparación con los compuestos no modificados.

40 **Tabla 15. Efecto de los fosfonato diésteres acíclicos octadeciloxetil-bencil-(ODE-bn-) y de los octadeciloxetil-monoésteres de fosfonato de nucleósido acíclico, sobre el peso corporal en ratones Balb-c**

Compuesto	Dosis	Día 0	Día 6	Valor de p, 0 frente a 6
ODE-CDV	20 mg/kg/día	19,88 ± 0,55 (6)	16,96 ± 1,38 (6)	0,0007
ODE-bn-CDV (Cpto 219)	20 mg/kg/día	19,03 ± 1,16 (6)	19,27 ± 1,32 (6)	ns
ODE-PMEG	4 mg/kg/día	19,17 ± 0,581 (3)	15,5 ± 0,514 (3)	<0,001

Compuesto	Dosis	Día 0	Día 6	Valor de p, 0 frente a 6
ODE-bn-PMEG (Cpto 1)	4 mg/kg/día	18,63 ± 0,728 (3)	18,42 ± 1,00 (3)	ns

Ejemplo 28. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con citomegalovirus humano (AD169).

5 *Método.* Células primarias de fibroblastos de prepucio humano (FPH) de pase inferior, se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula, con la cepa AD169 de citomegalovirus humano y se incubaron durante 14 días. Después, se aspiró el medio y las monocapas celulares se tiñeron con violeta de cristal y se aclararon con agua destilada. Después, el violeta de cristal asociado con las células, se cuantificó en un espectrofotómetro y se calculó la concentración del compuesto que era suficiente para reducir la replicación del virus en un 50 % (CE₅₀). La citotoxicidad se midió en paralelo mediante métodos similares para producir la concentración que redujo el número de células en un 50 % (CC₅₀).

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 16.

15 **Tabla 16. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con citomegalovirus humano (AD169) (*=compuesto de referencia)**

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
219	<0,03	84,2	>2807
218	<0,03	7,49	>250
231*	<0,03	19,0	>633
230*	<0,03	3,72	>124
1	<0,03	51,5	>1717
2	0,11	18,3	166

20 **Ejemplo 29. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con el virus variolovacunal (Copenhagen)**

20 *Método:* Células primarias de fibroblastos de prepucio humano (FPH) de pase inferior, se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula, con la cepa *Copenhagen* del virus variolovacunal y se incubaron durante 7 días. Después, se aspiró el medio y las monocapas celulares se tiñeron con violeta de cristal y se aclararon con agua destilada. Después, el violeta de cristal asociado con las células, se cuantificó en un espectrofotómetro y se calculó la concentración del compuesto que era suficiente para reducir la replicación del virus en un 50 % (CE₅₀). La citotoxicidad se midió en paralelo mediante métodos similares para producir la concentración que redujo el número de células en un 50 % (CC₅₀).

25 *Resultados.* Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 17.

30 **Tabla 17. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con el virus variolovacunal (Copenhagen) (*=compuesto de referencia)**

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
219	0,09	>100	>1110
218	<0,03	>100	>3330
231*	0,23	>100	>435
230*	0,06	97,5	1625

35 **Ejemplo 30. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con el virus BK (cepa Gardner)**

35 *Método:* Células primarias de fibroblastos de prepucio humano (FPH) de pase inferior, se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula y se incubaron durante 14 días. Después se aspiró el medio y se aisló el ADN total y se cuantificó el número de copias del genoma mediante PCRc utilizando los cebadores 5'-AGT GGA TGG GCA GCC TAT GTA-3' (SEQ ID NO: 1), 5'- TCA TAT CTG GGT CCC CTG GA-3' (SEQ ID NO:2) y la sonda 5'-6-FAM AGG TAG AAG AGG TTA GGG TGT TTG ATG GCA CAG TAMRA-3'(SEQ ID NO:3). En un experimento paralelo en células no infectadas, utilizando CELLTITER-GLO® se determinó la citotoxicidad para encontrar la concentración que redujo el número de células en un 50 % (CC₅₀).

40 *Resultados.* Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 18.

45 **Tabla 18. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células infectadas con el virus BK (cepa Gardner) (*=compuesto de referencia)**

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
219	<0,03	6,54	>218

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
218	<0,03	2,80	>93
231*	<0,03	13,29	>443
230*	0,06	19,61	327
1	<0,03	3,06	>102
2	<0,03	7,14	>238

Ejemplo 31. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células FPH infectadas con VHS-1 (E-377).

Método. Células primarias de fibroblastos de prepucio humano (FPH) de pase inferior, se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula con la cepa E377 del virus del herpes simple de tipo 1 y se incubaron durante 3 días. Después, se aspiró el medio y las monocapas celulares se tiñeron con violeta de cristal y se aclararon con agua destilada. Después, el violeta de cristal asociado con las células, se cuantificó en un espectrofotómetro y se calculó la concentración del compuesto que era suficiente para reducir la replicación del virus en un 50 % (CE₅₀). La citotoxicidad se midió en paralelo mediante métodos similares para producir la concentración que redujo el número de células en un 50 % (CC₅₀).

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 19.

Tabla 19. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células FPH infectadas con VHS-1 (E-377) (*=compuesto de referencia)

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
219	1,25	19,3	15,4
218	0,92	14,5	15,8
231*	1,40	88,3	63
230*	2,77	82,2	30
1	1,08	>100	>93
2	>4,0	16,6	<4,2

Ejemplo 32. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células HEK 293 infectadas con VPH-11.

Método. Un plásmido que contenía un origen se cotransfectó en células HEK 293 con vectores de expresión de las proteínas E1 y E2 del VPH-11. Cuatro horas después de la transfección, las células se trataron con diluciones de compuestos y se incubaron durante 48 horas. La replicación del origen del virus se detectó con DpnI y exonucleasa III para eliminar el ADN del plásmido bacteriano de entrada no replicado. El ADN replicado restante se cuantificó mediante PCRc. La toxicidad se determinó por exclusión con azul tripano.

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 20.

Tabla 20. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células HEK 293 infectadas con VPH-11 (*=compuesto de referencia)

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
1	0,49	>100	>204
1a	[1,06, CE ₉₀]	-	-
1b	[1,16, CE ₉₀]	-	-
218	0,77	>100	>370
2	0,27	>100	>130
219	2,04	>10	>4,9
230*	0,56	>10	>17,9
231*	1,56	>10	>6,41

** CE₉₀ es la concentración necesaria para reducir la replicación viral en un 90 %.

Ejemplo 33. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en células HEK 293 infectadas con VPH-16.

Método. Un plásmido que contiene un origen se cotransfectó con vectores de expresión de proteína E1 y E2 del VPH-16 en células HEK 293. Cuatro horas después de la transfección, las células se trataron con diluciones de compuestos y se incubaron durante 48 horas. La replicación del origen del virus se detectó con DpnI y exonucleasa III para eliminar el ADN del plásmido bacteriano de entrada no replicado. El ADN replicado restante se cuantificó mediante PCRc. La toxicidad se determinó por exclusión con azul tripano.

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en células HEK 293 infectadas con VPH-16.

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
218	0,24	>10	>41,7
219	2,23	>10	>4,48
1	0,20	>10	>50
19	5,27	>10	>1,9
2	0,99	>10	>10,1

Ejemplo 34. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en balsas de queratinocitos humanos primarios infectados con VPH-18.

Método. Los queratinocitos humanos primarios (QHP) se transfectaron con un plásmido genómico del VPH-18 que contenía el gen de resistencia a G418 que se generó por recombinación y escisión mediada por Cre-loxP. Después de una selección de 4 días con G418, las células supervivientes se cultivaron durante 2-3 días y se utilizaron para desarrollarse en cultivos de balsa en los que las células de QHP se estratifican y se diferencian en un epitelio escamoso al cabo de 10 días o más. Normalmente, el ADN vírico del VPH-18 se amplifica entre 10 y 14 días después de que los cultivos de balsa asciendan a la interfaz de aire-medio. La eficacia y la toxicidad de los compuestos de ensayo se determinaron a tres concentraciones añadidas al medio desde el día 6 u 8 hasta el día 14. El medio se cambiaba cada dos días. Antes de recoger, para certificar la replicación del ADN de la célula hospedadora se añadió BrdU al medio a 100 µg/ml. Para determinar el número de copias de ADN del VPH-18/célula, se recogió un conjunto de cultivos de balsas (con o sin compuestos de ensayo) para realizar la PCR cuantitativa (PCRc) en tiempo real. Otro conjunto de cultivos de balsa se fijó en formalina, se embebió en parafina y mediante histología se determinó la toxicidad. Secciones adicionales se sometieron a hibridación *in situ* para localizar la amplificación de ADN vírico y la incorporación de BrdU, lo que indica la replicación del ADN del hospedador en los estratos basal y suprabasal.

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 22.

Tabla 22. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en balsas de queratinocitos humanos primarios infectados con VPH-18

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
218	0,25	>10	>39
219	1,06	>10	>9,4
1	0,21	10	48

Ejemplo 35. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en células COS7 infectadas con virus JC (MAD-1).

Método. Células COS7 se infectaron en placas de 96 pocillos a una MOI de 0,01 UFP/célula, con la cepa MAD-1 del virus JC y se incubaron durante 7 días. Después, se aspiró el medio y se aisló el ADN total y se cuantificó el número de copias del genoma mediante PCRc utilizando los cebadores 5'-CTG GTC ATG TGG ATG CTG TCA-3' (SEQ ID NO: 4) y 5'-GCC AGC AGG CTG TTG ATA CTG -3' (SEQ ID NO: 5) y la sonda 5'-6-FAM-CCC TTT GTT TGG CTG CT-TAMRA-3 (SEQ ID NO: 6) junto con el plásmido pMP508 para proporcionar una curva estándar para la cuantificación. En un experimento paralelo en células no infectadas, se determinó la citotoxicidad con CELLTITER-GLO® para encontrar la concentración que reducía el número de células en un 50 % (CC₅₀).

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 23.

Tabla 23. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en células COS7 infectadas con virus JC (MAD-1) (*=compuesto de referencia)

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
1	0,07	63,8	911
2	>4	10,6	<2,7
218	>4	10,2	<2,6
219	>4	12,8	<3,2
230*	>4	18,4	<4,6
231*	>20	62,6	<3

Ejemplo 36. Efecto antivirico de los diésteres de ANP en monocitos de sangre periférica humana infectados con VIH-1_{92US727}.

Método. Se realizaron ensayos anti-VIH basados en monocitos de sangre periférica humana (PBMC, siglas del inglés *human peripheral blood monocyte*) como se describió anteriormente (K.M. Watson, et al., 2008, Antimicrob Agents Chemother. 52:2787). En resumen, Los PBMC estimulados con PHA cultivados en presencia de IL-2, se suspendieron a 1 x 10⁶ células/ml y se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo redondo. Se añadieron

materiales de ensayo diluidos en serie a la placa por triplicado seguido de la cepa apropiada del VIH previamente titulada. El cultivo se incubó durante 7 días a 37 C en CO₂ al 5 %. Después de la incubación, los sobrenadantes se recogieron para el análisis de la replicación del virus mediante la actividad de la transcriptasa inversa del sobrenadante y las células se analizaron para determinar su viabilidad mediante reducción con XTT del colorante de tetrazolio hidróxido de (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfopenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio). Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Para analizar y representar gráficamente los datos se utilizó Microsoft Excel 2007. Para cada compuesto, se calculó el porcentaje de reducción en la replicación del virus en comparación con controles de virus no tratados. Para cada compuesto, se calculó el porcentaje del valor de control celular comparando las células no infectadas tratadas con fármaco con las células no infectadas en medio solo.

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 24.

Tabla 24. Efecto antivírico de los diésteres de ANP en monocitos de sangre periférica humana infectados con VIH-1_{92US727} (*=compuesto de referencia)

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
218	<0,010	0,23	>23,0
230*	<0,10	0,55	>5,5
219	<0,10	2,87	>28,7
231*	<0,30	19,0	>63,3
2	<0,010	11,0	>1100
1	<0,010	0,04	>4,0
19	<0,003	0,018	>9,0
25	<0,002	0,25	>125
164	<0,40	15,0	>37,5
146	<0,04	12,5	>312
74	<0,005	24,6	>4920
92	<0,005	24,1	>4820
73	<0,005	11,3	>2260

Ejemplo 37. Efecto antivírico de los diésteres de ANP sobre la replicación del virus de la hepatitis B en células 2.2.15 in vitro.

Método. Se realizaron ensayos antivíricos de VHB (Korba y Gerin, Antivir. Res., 1992, 19:55 y Iyer, et al., Antivir Agents Chem Chemother., 2004, 48:2199) utilizando cultivos confluentes de células 2.2.15 (genotipo ayw; células HepG2 parentales) mantenidas en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos. En este sistema de cultivo se requiere confluencia para niveles altos y activos de replicación del VHB equivalentes a los observados en individuos con infección crónica (Sells, et al., J. Virol., 1988, 62:2836; Korba y Gerin, Antivir. Res., 1992, 19:55). Los cultivos se trataron durante 7 días. Los niveles de ADN del VHB en el medio de cultivo (que representan la producción del virión de VHB) se evaluaron mediante hibridación de transferencia cuantitativa 24 horas después del último tratamiento. La citotoxicidad se evaluó (A₅₁₀) mediante la absorción de colorante rojo neutro durante 24 horas después del último tratamiento. Como control de ensayo estándar se utilizó Lamivudina (LMV). Los valores de CE₅₀, CE₉₀ y CC₅₀, se calcularon mediante análisis de regresión lineal (MS EXCEL®, QUATTROPRO®) utilizando datos combinados de todos los cultivos tratados (Corva y Gerin, 1992, *Id.*; Okuse, et al., Antivir. Res., 2005, 65:23). Las desviaciones estándar para los valores de CE₅₀ y CE₉₀ se calcularon a partir de los errores estándar generados por los análisis de regresión. Los valores de CE₅₀ y CE₉₀ son concentraciones de fármaco en las que se observa una supresión de ADN de VHB de 2 o 10 veces (con respecto a los niveles promedio en cultivos no tratados), respectivamente. El valor de CC₅₀ es la concentración de fármaco a la que se observa un nivel 2 veces inferior de absorción de colorante rojo neutro (con respecto a los niveles promedio en cultivos no tratados).

Resultados. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 25.

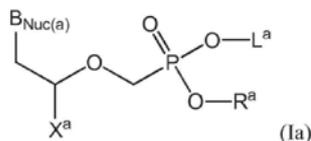
Tabla 25. Efecto antivírico de los diésteres de ANP sobre la replicación del virus de la hepatitis B en células 2.2.15 in vitro.

Compuesto N.º	CE ₅₀ , µM	CC ₅₀ , µM	Índice de Selectividad
2	0,88	>100	>113
218	0,76	>100	>132
219	0,45	>100	>223
19	43,0	>100	>2,33
1	0,44	>100	>226
146	33,0	>100	>3,03
164	0,46	>100	>216
74	6,5	64	10
92	7,3	68	9,3
73	34	63	1,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

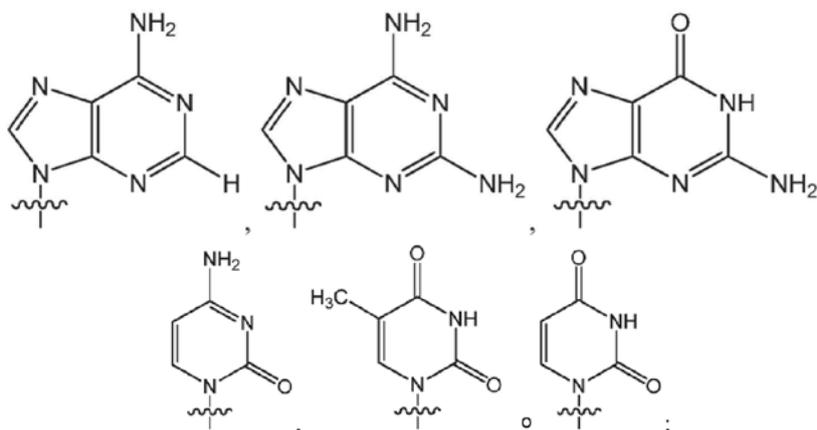
5



en la que:

10

B_{Nuc(a)} es:



15

L^a es un heteroalquilo C₁₃₋₂₉ sin sustituir;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, un aril(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, un heteroaril(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir y un heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆) sustituido o sin sustituir;

20

X^a es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ no sustituido, un alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, un alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o un alcoxi C₁₋₆ sin sustituir;

en el que el alquilo puede estar totalmente saturado, mono o poli insaturado; y

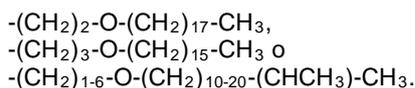
en el que el sustituyente se selecciona entre los siguientes restos: -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X^a es hidrógeno, metilo, metoxi, CH₂OH o CH₂F.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L^a tiene la estructura

30



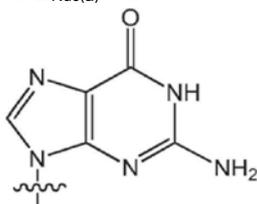
35

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a es

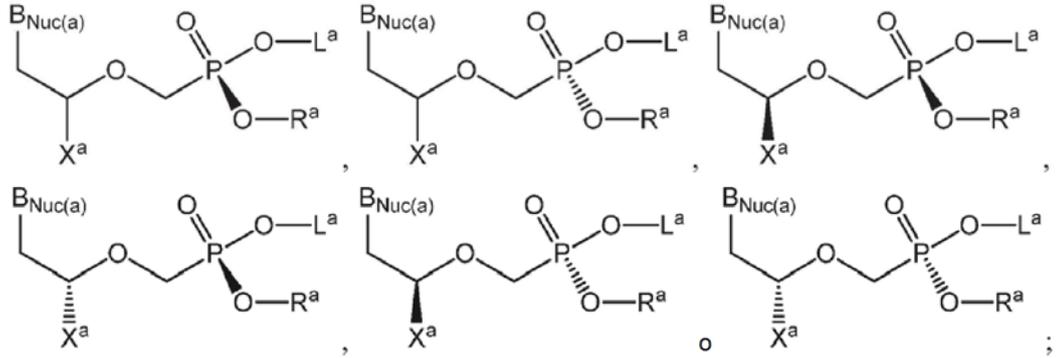
- (a) un fenilo sustituido o sin sustituir o un naftilo sustituido o sin sustituir;
- (b) un bencilo sustituido o sin sustituir; o
- (c) un galactosilo sustituido o sin sustituir.

40

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B_{Nuc(a)} es:

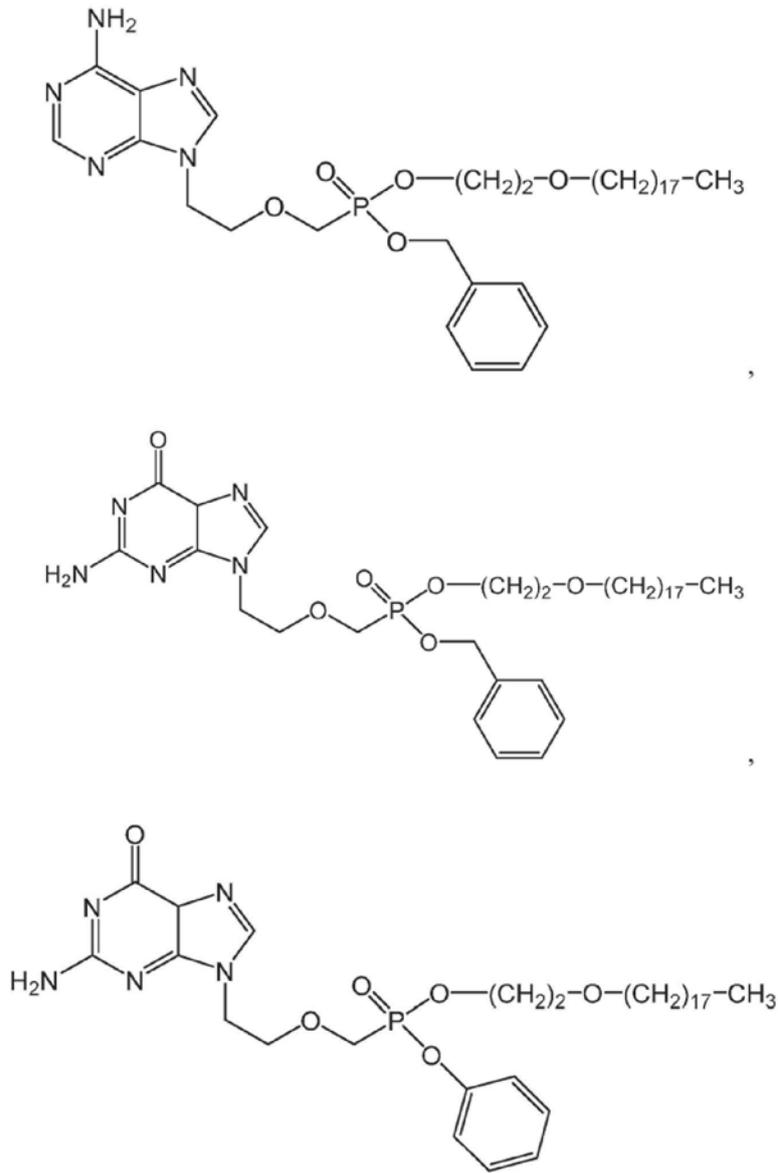


6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura:

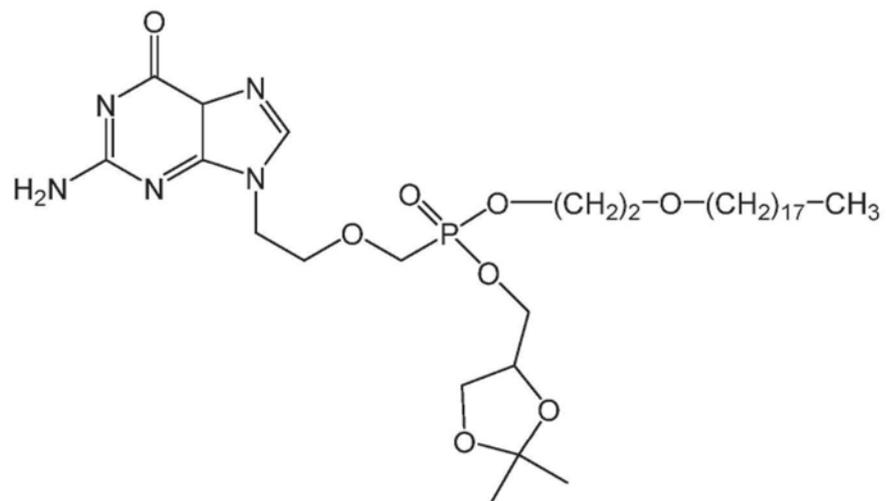
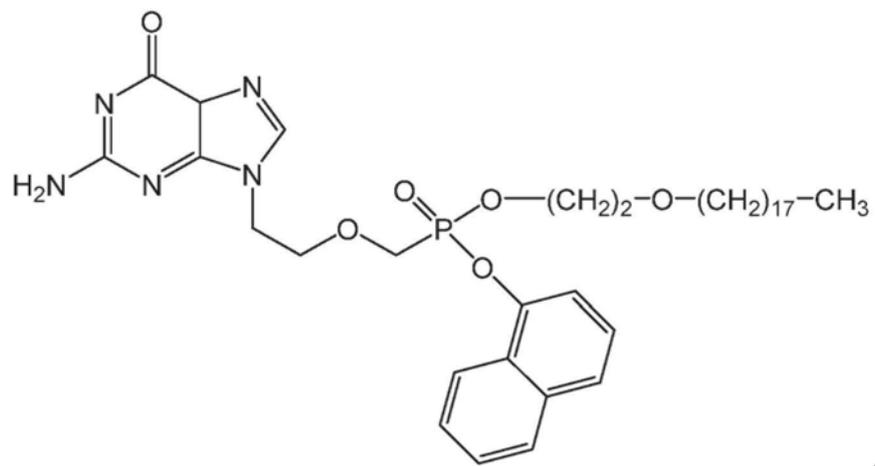
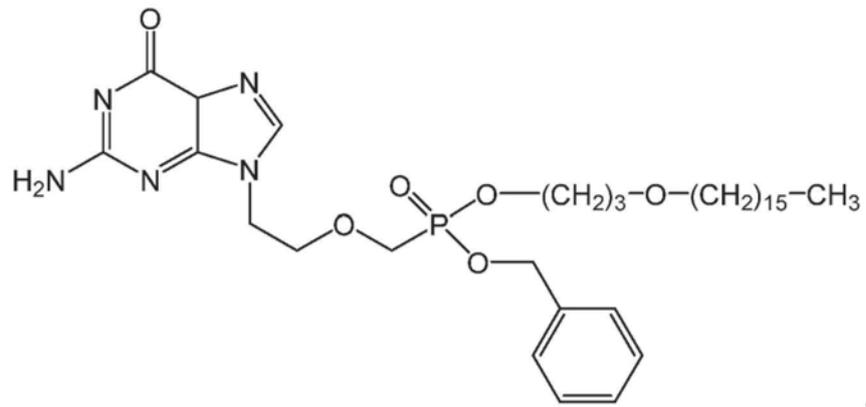


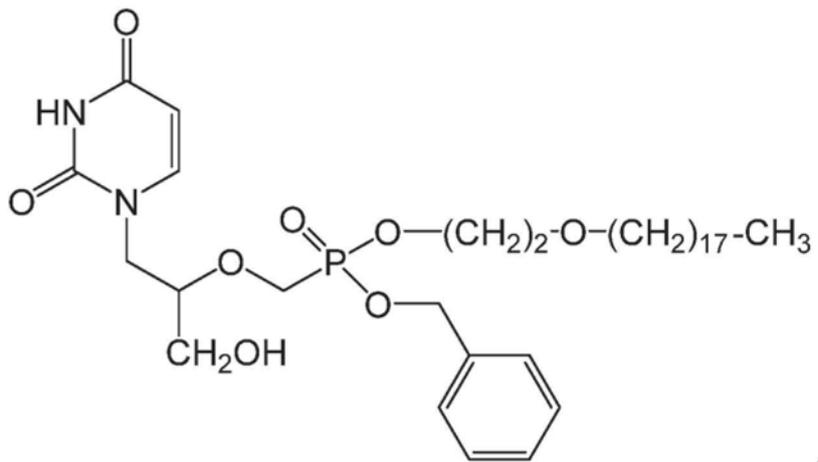
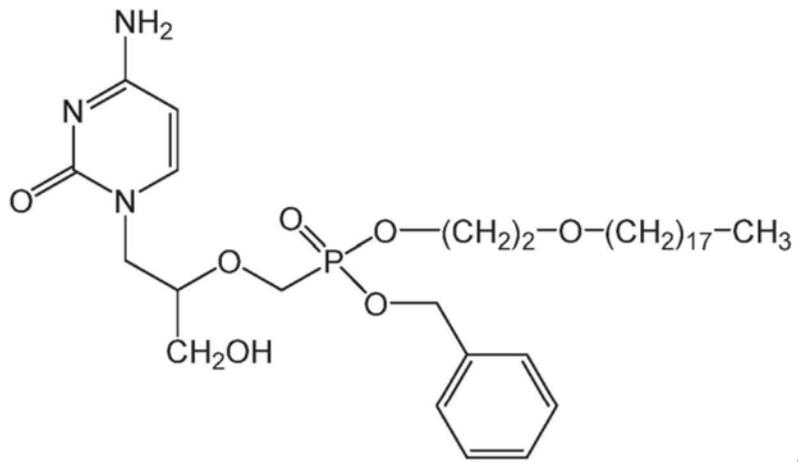
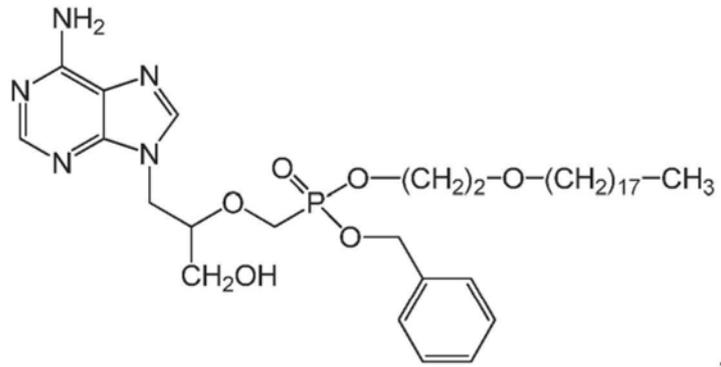
5 en el que X^a se selecciona entre metilo, metoxi, CH₂OH y CH₂F.

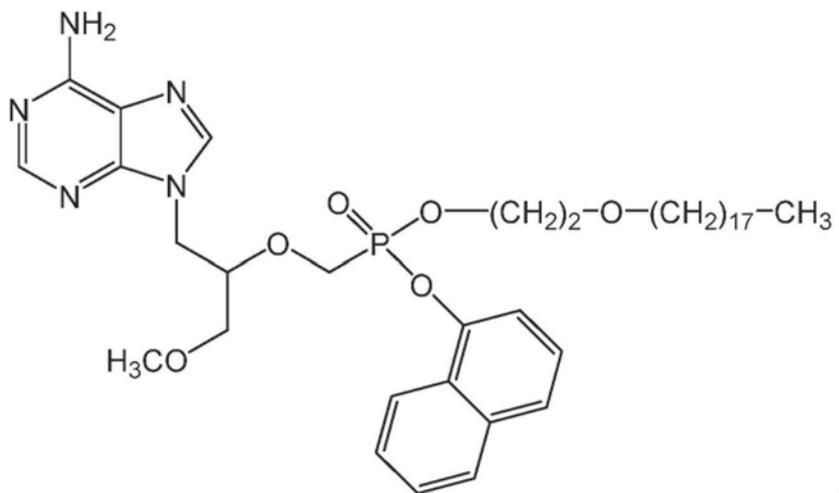
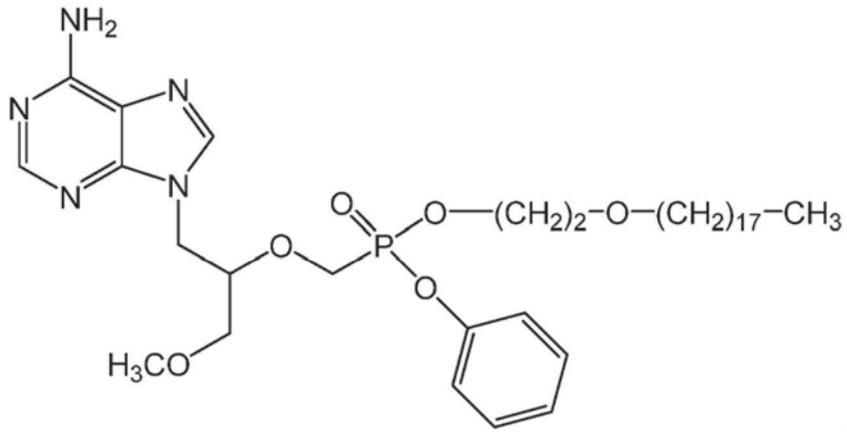
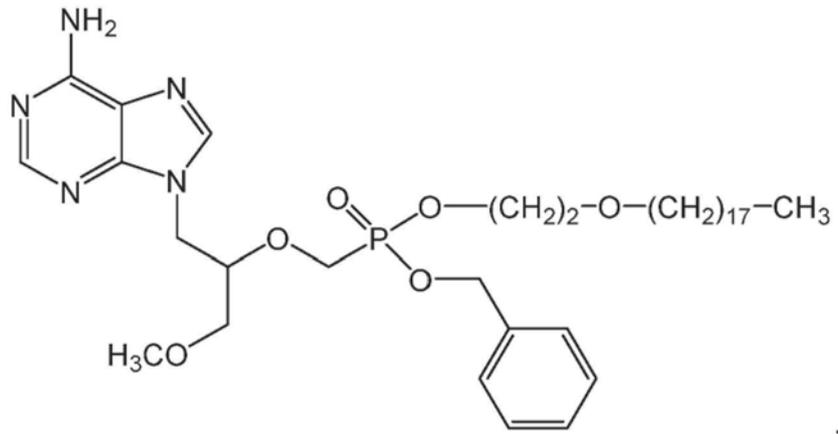
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

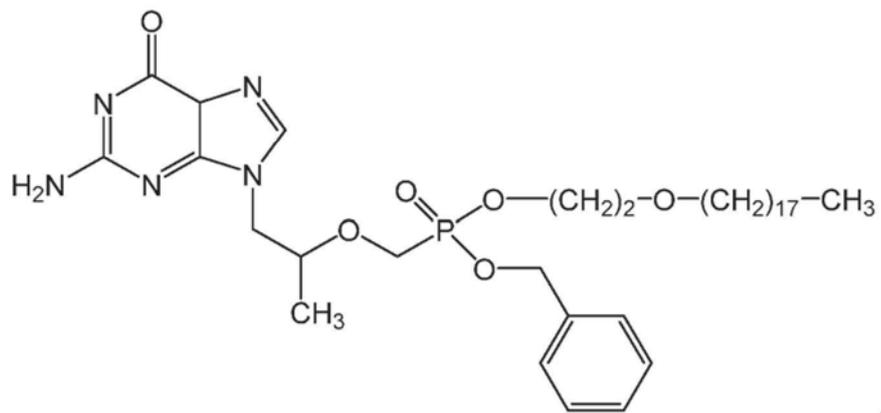
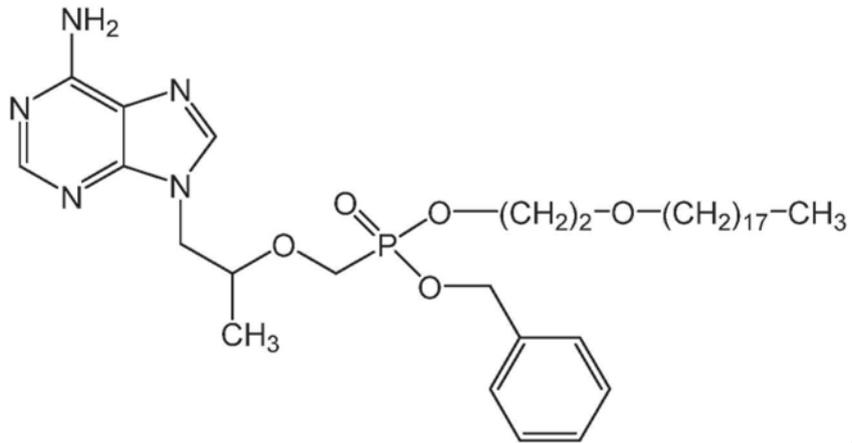
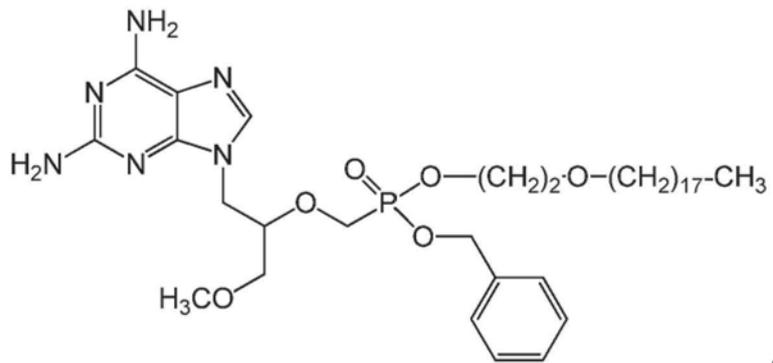
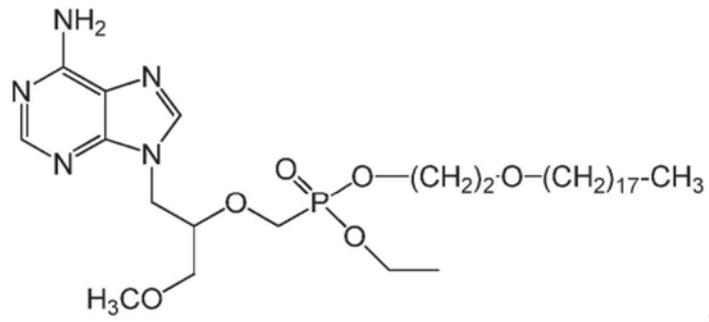


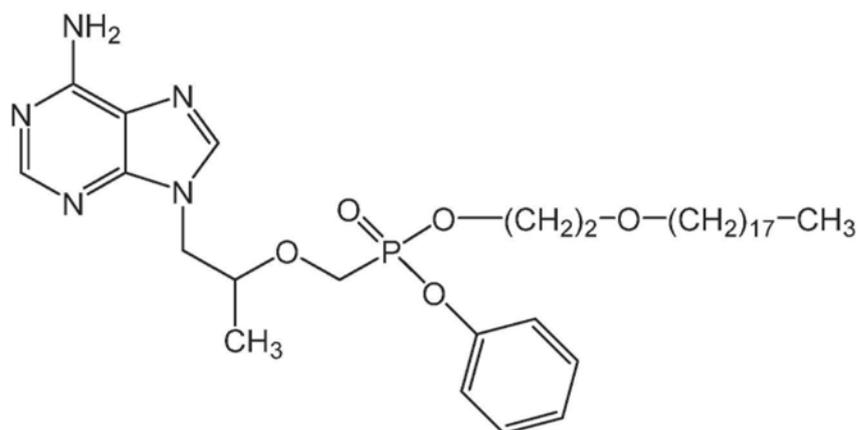
10



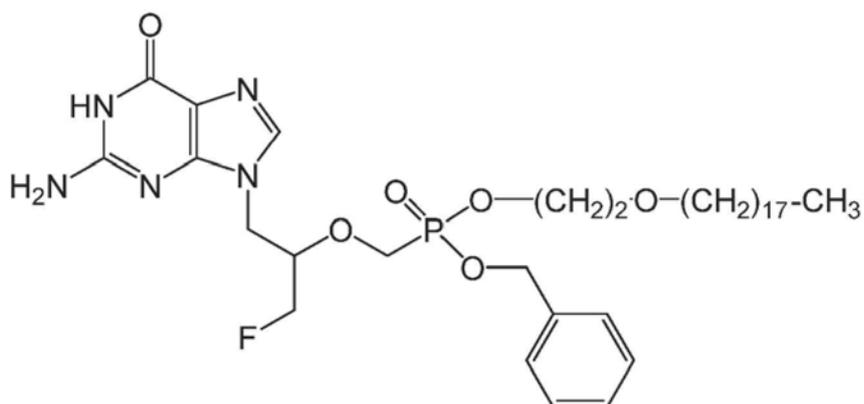






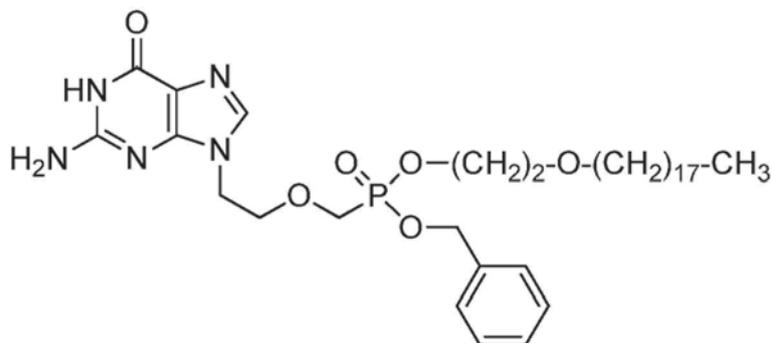


y

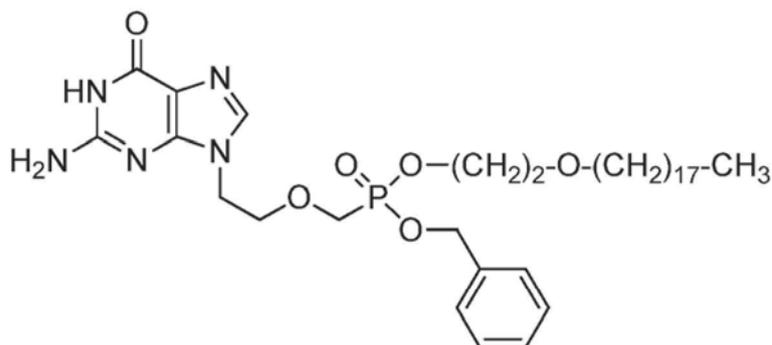


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la composición farmacéutica es una formulación tópica.
- 15 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto, en el que la enfermedad vírica se selecciona del grupo que consiste en virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial anal y neoplasia intraepitelial vulvar, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.
- 20 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el virus es el virus del papiloma humano, opcionalmente además en el que:
- 25 (a) el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en el tratamiento de una pluralidad de tipos de virus del papiloma humano; o
- (b) el virus del papiloma humano se selecciona del grupo que consiste en virus del papiloma humano de tipo 11, de tipo 16 y de tipo 18.
- 30 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de cuello uterino en un sujeto.
- 35 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición del crecimiento de una célula transformada por un virus, en el que el virus se selecciona del grupo que consiste en virus del papiloma humano, VIH, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial anal y neoplasia intraepitelial vulvar, virus de la leucemia felina y virus de la inmunodeficiencia felina.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura química:



5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 14 de la fórmula



10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica en un sujeto, en el que la enfermedad vírica se selecciona del grupo que consiste en virus del papiloma humano, virus de la hepatitis B, virus de la viruela, virus variolovacunal, un adenovirus, un citomegalovirus, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de Epstein Barr, virus BK, virus JC, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, neoplasia intraepitelial anal y neoplasia intraepitelial vulvar.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o reivindicación 15, adecuada para el suministro transdérmico.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o reivindicación 15, adecuada para una forma de dosificación tópica.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o reivindicación 15, adecuada para su administración mediante inyección.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o reivindicación 15, adecuada para una forma de dosificación oral.

21. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 16, en la que la enfermedad vírica es virus del papiloma humano.

22. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 16, en la que el virus del papiloma humano comprende virus del papiloma humano de tipo 11.

23. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 16, en la que el virus del papiloma humano comprende virus del papiloma humano de tipo 16.

24. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 16, en la que el virus del papiloma humano comprende virus del papiloma humano de tipo 18.

25. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^a es bencilo.

26. El compuesto de la reivindicación 3, en el que L^a es $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_{17}\text{-CH}_3$.

Fig. 1

