Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

DVN NO1

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

(21) EXPEDIENTE No. 00-8412

(54) TITULO "ANALOGOS DE (1R, CIS)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES"

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/52

(71) SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED

DOMICILIO GREENFORD, MIDDLESEX, REINO UNIDO Y CARDIFF, WALES, REINO UNIDO

(74) APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

(22) SANTAFE DE BOGOTA, D.C. -9 FEB. 2000

79

(FORMA P 101)

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

Nº Radicación	00-008412	Fecha de presentación	09-02-2000
Nº Solicitud Internacional	--	Fecha Solicitud Internacional	---
Nº Prioridad	GB 9903090.0 US 60/170205	Fecha de Prioridad	12-02-1999 10-12-1999

NOTA: corresponde a WO0047591

Palabras clave	SOLICITANTE: Glaxo group Limited and University college Cardiff consultants limited	Purine derivates
INVENTOR: SUSAN MARY DALUGE CHRISTOPHER MCGUIAN	derivados de (1r, cis)-4-(6-amino-9h-purin-9-il)-2- ciclopenteno-1-metanol como agentes antivirales	
fosforamidatos de (1r, cis)-4-(6-amino-9h-purin-9-il)-2- ciclopenteno-1-metanol como agentes antivirales		fosfonatos de (1r, cis)-4-(6-amino-9h-purin-9-il)-2- ciclopenteno-1-metanol como agentes antivirales

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K31/675, A61P31/12, C07F9/09, C07F9/22.

FAMILIA DE PATENTES			
Lista de familia 26 application(s) for: **WO0047591 (A1)**			
AR031975 (A1) — 2003-10-22	**CN1803810 (A)** — 2006-07-19	**ES2200820 (T3)** — 2004-03-16	**PL350023 (A1)** — 2002-10-21
AT241633 (T) — 2003-06-15	**CZ20012908 (A3)** — 2002-10-16	**HK1039337 (A1)** — 2003-11-21	**PT1150988 (T)** — 2003-10-31
AU772478 (B2) — 2004-04-29	**DE60002986 (T2)** — 2004-05-19	**HU0105476 (A2)** — 2002-06-29	**SI1150988 (T1)** — 2003-12-31
AU2671300 (A) — 2000-08-29	**DK1150988 (T3)** — 2003-09-29	**HU0105476 (A3)** — 2002-08-28	**TR200102313 (T2)** — 2002-03-21
BR0008135 (A) — 2002-02-19	**DZ3007 (A1)** — 2003-03-27	**JP2002536452 (T)** — 2002-10-29	**US7115590 (B1)** — 2006-10-03
CA2362662 (A1) — 2000-08-17	**EP1150988 (A1)** — 2001-11-07	**NO20013910 (A)** — 2001-10-10	**WO0047591 (A1)** — 2000-08-17
CN1346360 (A) — 2002-04-24	**EP1150988 (B1)** — 2003-05-28	**NZ513450 (A)** — 2004-03-26	**ZA200106551 (A)** — 2002-11-08

BASES DE DATOS CONSULTADAS				
WIPO PATENSCOOP	USPTO	ESPACENET	EPOLINE	

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS			
Oficina		Fecha	Reiv. afectadas
EPO	ISR	08-05-2000	X: 9, 12-15, 18-25,30-32
EPO	IPER	23-02-2001	Y: 9, 12-15, 17-25,30-32

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS			
Documento		*Relevancia*	*Reiv. afectadas*
US5244896 1993-09-14	Carbocyclic adenosine analogs useful as immunosuppressants	----	----
US6455513 2002-09-24	Chemical compounds	----	----
US2001031745 2001-10-18 WO0018775 06-04-2000	Antiviral purine derivatives	----	----
US6828319 US2003171392 2003-09-11 WO03020700	Substituted indeno[1,2-c]isoquinoline derivatives and methods of use thereof	----	----
US6887707 US2003119764 2003-06-26 WO9818324	Induction of viral mutation by incorporation of miscoding ribonucleoside analogs into viral RNA	----	----

LITERATURA NO PATENTES
[A] FALETTO ET AL.: "Unique Intracellular Activation of the Potent Anti-Human Immundeficiency Virus Agent 1592U89" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 41, no. 5, May 1997 (1997-05), pages 1099-1107, XP000886350
[X] SEMIZAROV ET AL.: "Selectivity of DNA Polymerases toward alpha and beta Nucleotide Substrates of D and L series" FEBS LETT., vol. 354, no. 2, 7 November 1994 (1994-11-07), pages 187-190, XP000886344

Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
Observaciones		
03-2009 1er Art 45		
Fecha del examen	03-2009	

Wo hay Rta Art 45
25/08/09

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 8412

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00006412 00000000 Folios: 140
Fecha (AMD): 2000-02-09 16:49:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 RECIBIDO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Reino Unido

Departamento o Estado: MIddlesex y Wales

Dirección: Glaxo wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN y P O Box 497,56 Park Place, Cardiff, Wales, CF1 3XR, Reino Unido

Ciudad: Greenford y Cardiff Teléfono 44 181 9665721

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Susan Mary Daluge y Christopher McGuian

Identificación:

Dirección: c/o Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos de América y 2 Alfreda Road, Whitechurch, Cardiff, CF4 2EH, Wales, Gran Bretaña

Ciudad: Triangle Park y Cardiff Teléfono 44 181 9665721

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"ANALOGOS DE (1R, CIS)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** ☐ **UNIONISTA** ☒

(33) País		(32) Fecha	(31) No. Solicitud
GB		12-02-99	9903090.0
US		10-12-99	60/170.205

Publicar a los ☒ **6 meses** ☐ **12 meses** ☐ **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

12 AGO. 2000

ICACION INTERNACIONAL A61K 31/52

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a análogos de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol, proceso para su preparación y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 13.957	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO ELCOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008412 00000000 Folios: 143
Fecha (AMD): 2000-02-09 16:49:37
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 3,587
FECHA : ENERO 17 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOPESA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	374202	17/01/2000	7,006,000.00

C O N C E P T O

CANT.	CENTISTICO	CONCEPTO	VALOR CONCEPTO
1	5005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a análogos de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol, proceso para su preparación y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

ANALOGOS DE (1R, CIS)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES

Campo de la Invención.

La presente invención se refiere a ciertos análogos de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol y su uso en la terapia médica.

Antecedentes de la Invención.

Los retrovirus forman un sub-grupo de virus de ARN que, a fin de duplicarse, primero deben "transcribir de manera inversa" el ARN de su genoma en el ADN (la "transcripción" convencionalmente describe la síntesis del ARN desde el ADN). Una vez en la forma del ADN, el genoma viral se puede incorporar dentro del genoma de la célula huésped, permitiéndole tomar ventaja del mecanismo de transcripción/traducción de la célula huésped para los propósitos de duplicación. Una vez incorporado, el ADN viral es virtualmente indistinguible del ADN del huésped y, en este estado, el virus puede persistir durante la vida de la célula.

Una especie de retrovirus, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha aislado de manera reproducible de los pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) o con los síntomas que frecuentemente preceden al SIDA. El SIDA es una enfermedad inmunodepresiva o inmunodestructiva que predispone a los individuos a infecciones oportunistas, fatales. De manera característica, el SIDA se asocia con una reducción o disminución progresiva de células T, especialmente el sub-conjunto asistente-inductor que lleva el marcador de superficie de CD4. El VIH es citopático y aparece infectar y destruir preferentemente las células T que llevan el marcador CD4, y ahora, en general, se reconoce que el VIH es el agente etiológico del SIDA. Las condiciones clínicas tales como complejo relacionado con el SIDA (ARC), la linfadenopatía generalizada, progresiva (PGL), el sarcoma de Karposi, púrpura trombocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con el SIDA, tales como complejo de demencia del SIDA, esclerosis múltiple o paraparesis tropical, y también condiciones positivas de anticuerpo anti-VIH y positivas del VIH, que incluyen tales condiciones en pacientes

asintomáticos, también son condiciones que se pueden tratar mediante una terapia antiviral, apropiada.

Otro virus de ARN el cual se ha reconocido como el agente causante de un problema de salud internacional, serio, de manera incrementada, es el virus de hepatitis no-A, no-B. Al menos 80% de los casos de la hepatitis no-A, no-B pos-transfusional, crónica se ha mostrado que son debido al virus ahora identificado como hepatitis C, y este virus probablemente está implicado en todos los casos de la hepatitis pos-transfusional en entornos clínicos donde los productos sanguíneos son tamizados para la hepatitis B. Mientras que aproximadamente la mitad de los casos de infección de hepatitis C aguda se resuelven de manera espontánea durante un período de meses, el resto llega a ser crónico y en muchos, si no todos de tales casos resultan en una hepatitis activa crónica con el potencial para una cirrosis y carcinoma hepatocelular. La estructura del genoma del virus de hepatitis C se ha aclarado y el virus se ha caracterizado como un virus de ARN de filamento individual con similitudes a los flavivirus.

El virus de la hepatitis B (HBV) es un ADN pequeño que contienen un virus el cual infecta a los humanos. Este es un miembro de la clase de los virus estrechamente relácionados, conocidos como hepadnavirus, cada miembro de los cuales infecta de manera selectiva ya sea huéspedes mamíferos u ovíparos, tal como la marmota de Norte América y el pato. Las recientes entendimientos del mecanismo de duplicación del genoma del hepadnavirus indican la importancia de la transcripción inversa de un intermediario de ARN, lo que sugiere que la transcriptasa inversa sea un objetivo quimioterapéutico lógico. El HBV es un patógeno viral de amplia importancia mundial. El virus se asocia etiológicamente con un carcinoma hepatocelular primario y se piensa que causa el 80% del cáncer de hígado del mundo. Los efectos clínicos de la infección con el HBV varían desde dolor de cabeza, fiebre, malestar, nauseas, vómito, anorexia y dolores abdominales. La réplica del virus usualmente se controla por la respuesta inmune, con un curso de recuperación que dura semanas o meses en humanos, pero la infección puede ser más severa lo que conduce a la

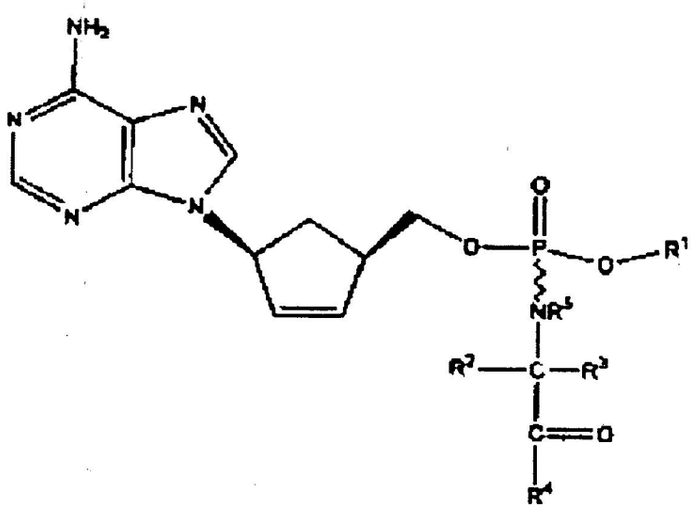
enfermedad del hígado, crónica, persistente, resumida anteriormente.

La Patente Estadounidense No. 4,916,224 describe nucleósidos de 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidro-carbociclicos y su uso en el tratamiento del VIH. La WO 96/29336 describe análogos de nucleósidos de monofosfato enmascarados para el tratamento del VIH. Wang et al., (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, páginas 1585-1588, 1998) describe la síntesis del 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxiadensosina L-carbociclicos y su uso en infecciones de VIH.

Ahora se ha descubierto que ciertos fosforamidatos de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol son útiles para el tratamiento de infecciones virales, particularmente la hepatitis B e infecciones retrovirales, especialmente VIH. Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacocinéticas que rinden ventajosamente como agentes terapéuticos.

Breve Descripción de la Invención.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, hidróxi, carboxilato y ésteres del mismo,

carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14} o aralquilo pueden opcionalmente substituirse con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-8}, halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, heterociclo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14}; o R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^4 es $-OR^8$, $-NR^8R^9$ o $-SR^8$, donde R^8 y R^9, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno; o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo

C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo, o arilo C_{6-14} en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo o arilo C_{6-14} pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

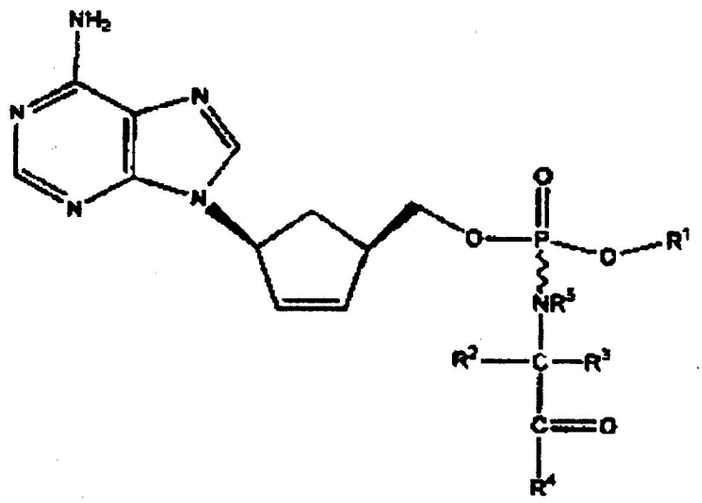
R^5 es hidrógeno; alquilo C_{1-8}; ó arilo C_{6-14} o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6- miembros o R^3 y R^5 pueden formar juntos un anillo de 5- ó 6- miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

14

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, hidróxi, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14} o aralquilo pueden opcionalmente substituirse con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-8}, halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, heterociclo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14}; o R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros;

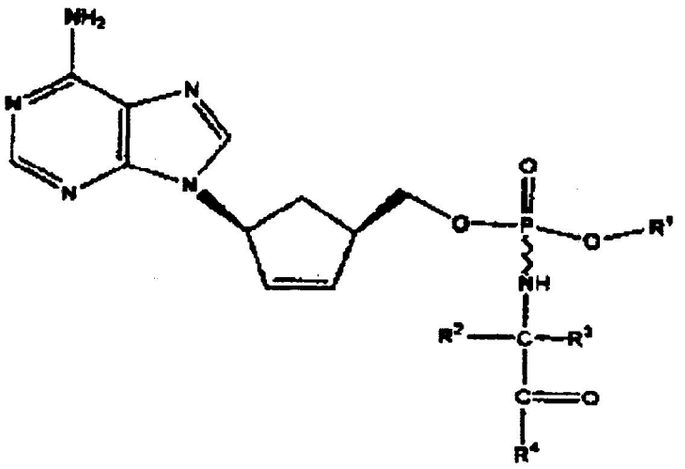
R^4 es $-OR^8$, $-NR^8R^9$ o $-SR^8$, donde R^8 y R^9, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno; o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo, o arilo C_{6-14} en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo o arilo C_{6-14} pueden ser opcionalmente substituidos con uno

o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, -$CONHR^6$, y -$CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^5 es hidrógeno; alquilo C_{1-8}; ó arilo C_{6-14} o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6- miembros o R^3 y R^5 pueden formar juntos un anillo de 5- ó 6- miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

Un aspecto de la presente invención describe compuestos de fórmula (II)



(II)

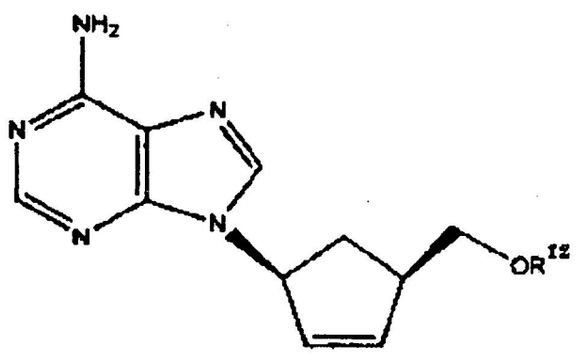
R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, carboxilato e hidroxi;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo;

R^4 es OR^{10}, NHR^{10} o SR^{10}, donde R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, o aralquilo; o NHR^{11} en donde R^{11} es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

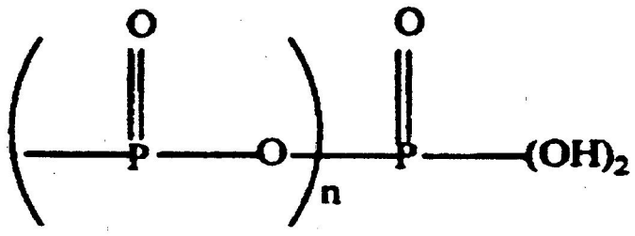
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso en el tratamiento de infecciones virales

Un aspecto adicional de la presente invención describe un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R^{12} es



en donde n es 0, 1, ó 2, y en donde R^{12} es opcionalmente substituido por arilo C_{6-14}.

Los compuestos de la presente invención incluyen diaestereoisómeros diferentes en la configuración absoluta en fósforo. Los diaestereoisómeros pueden presentarse como isómero simple o como mezclas de diaestereisómeros.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado de cadena recta o cadena ramificada que contiene el número específico de átomos de carbono, o donde no se especifica el número, preferiblemente desde 1 hasta 10 , más preferiblemente desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-

butilo, tert-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares.

El término "alquenilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático mono- o poli-insaturado de cadena recta o cadena ramificada que contiene el número específico de átomos de carbono, o donde no se especifica el número, preferiblemente desde 2 hasta 10 átomos de carbono y más preferiblemente desde 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un radical éter alquilo, en donde el término "alquilo" es define anteriormente. Ejemplos de radicales éter alquilo apropiados incluyen, pero no se limitan a, metoxi etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi y similares, siendo preferido el metoxi.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número específico de átomos de carbono, preferiblemente desde 6-14 átomos de carbono, y más preferiblemente desde 6-10 átomos de carbono, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), nitro, halógeno (por ejemplo, cloro), amino, carboxilato e hidróxi. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo y similares.

El término "heterociclo", sólo o en combinación con otro término, se refiere aun anillo heterociclico monocíclico estable con 3 - 7 miembros ó un anillo heterocíclico bicíclico con 8 - 11 miembros los cuales son saturados o insaturados, y los cuales pueden ser opcionalmente benzofurados si son monocíclicos. Cada heterocíclico consiste de uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Como se usa aquí , el término "nitrógeno y heteroatomos de sulfuro" incluye cualquier forma oxidizada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Un radical heterociclilo puede ser unido a cualquier heteroatomo o carbono endociclico el cual resulta de la creación de una estructura estable. Preferentemente los heterociclos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 miembros. Ejemplos de tales grupos que incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinilo, sulfano, oxazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo,

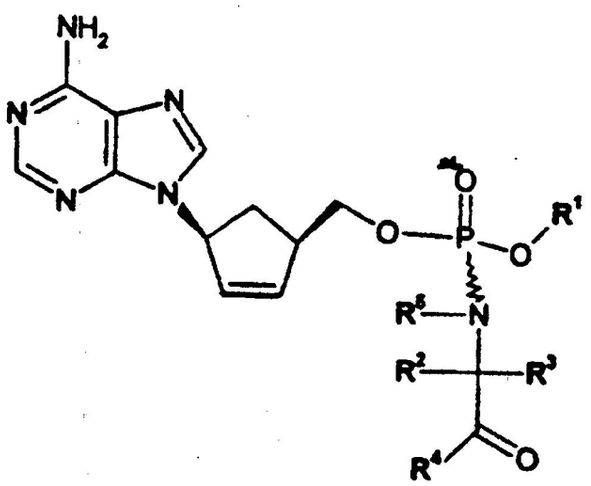
tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

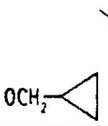
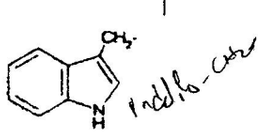
El término "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de un éster, u otro derivado de un compuesto de esta invención que, durante la administración a un recipiente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito activo inhibitoriamente o residuo del mismo. Los derivados y promedicamentos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo a un compuesto administrado oralmente ser más rápidamente absorbido en la sangre) o que incrementan la liberación del compuesto principal a un compartimento biológico (por ejemplo, el

cerebro o el sistema linfático) en relación a las especies principales.

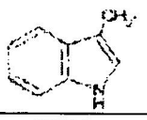
Los compuestos de fórmula (I), (II), y (III) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden a continuación referirse como compuestos de conformidad con la invención.

Los compuestos preferidos de las fórmulas (I) y (II) incluyen los compuestos listados en la Tabla 1.



Ejemplo	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
2	Ph	H	Me	OMe	H
3	Ph	H	Me	OEt	H
4	Ph	Me	H	OMe	H
5	Ph	H	Me	OCH_2Ph	H
6	Ph	H	CH_2Ph	OMe	H
7	Ph	H	CH_2Ph	OEt	H
8	H	H	CH_2Ph	OH	H
9	Ph	Me	Me	OMe	H
10	Ph	H	CH_2Ph(4-O-t-Bu)	OMe	H
11	Ph	H	Me	O-i-Pr	H
12	Ph	H	Me	O-t-Bu	H
13	Ph	H	Me	OCH_2-t-Bu	H
14	Ph	H	Me		H
15	Ph	H	CH_2CHMe_2	OMe	H
16	Ph	H	CH_2Ph(4-OMe)	OMe	H
17	Ph	CH_2Ph	H	OMe	H
18	Ph	CH_2CHMe_2	H	OMe	H
19	Ph		H	OMe	H

20	Ph		H	OMe	H



21	Ph	$CHMe_2$	H	OMe	H
22	Ph	CH_2CO_2Me	H	OMe	H
23	Ph	H	$R^3/R^5=(CH_2)_3$	OMe	-
24	Ph	H	CH(Me)Et	OMe	H
25	Ph	H	n-Pr	OMe	H
26	Ph	H	CH_2Ph	O-i-Pr	H
27	Ph	H	CH_2Ph	O-t-Bu	H
28	Ph	H	CH_2Ph	OCH_2-t-Bu	H
29	Ph	H	CH_2Ph	OCH_2Ph	H
30	(2-CO_2Me)Ph	H	Me	OMe	H
31	(4-PhCOCH=CH)Ph	H	Me	OMe	H
32	Ph	H	H	OMe	H
33	Ph	H	i-Pr	OMe	H
34	Ph	H	CH_2CH_2SMe	OMe	H
35	Ph	Me	Me	OEt	H
36	Ph	Me	Me	O-i-Pr	H
37	Ph	Me	Me	OCH_2-t-Bu	H
38	Ph	-	$R^2/R^3=(CH_2)_4$	OMe	H

39	Ph	-	$R^2/R^3=(CH_2)_5$	OMe	H
40	Ph	H	CH_2CO_2Me	OMe	H
41	(4-Cl)Ph	H	Me	OMe	H
42	H	Me	H	NHMe	H

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

O-(fenil metoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil benciloxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

Sal de disodio O-(L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-α,α-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-(O-tert-butiltirosinil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil isopropoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil tert-butoxi)-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil (2,2,-dimetilpropoxi)-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil ciclopropilmetoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-leucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-(O-metiltirosinil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-leucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil metoxi-D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil metoxi-D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil dimetoxi-D-aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-prolinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-isoleucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-norvalinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil isopropoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil tert-butoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi)-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil benciloxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[(2-carbometoxi)fenil metoxi-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[4-(3-oxo-3-fenilpropenilfenil metoxi-L-alanilil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxiglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil(metoxi)-L-metioninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil etoxi-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil isopropoxi)-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi)-α,α,-dimetilglicinil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-ciclopentanoglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-ciclohexanoglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil dimetoxi)-L-aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[(4-cloro)fenil metoxi)-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

Sal de sodio O-[L-(N-metil)amino)alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro aspecto de la presente invención describe un compuesto de la fórmula (II) en donde R^1 es H o arilo C_{6-14}, R^2 es alquilo C_{1-6} o aralquilo, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o aralquilo y R^4 es OR^{10} en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8}.

Un aspecto preferente de la presente invención describe un compuesto de fórmula (II) en donde R^1 es arilo C_{6-14}, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, y R^4 es OR^{10} en donde R^{10} es metilo o etilo. Más preferentemente, R^1 es fenilo.

En otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de fórmula (II) en donde R^1 es hidrógeno.

En otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de fórmula (I) y (II) en donde R^2 y R^3 ambos no son hidrógeno.

Cuando R^2 y R^3 son diferentes, es preferente que el amino ácido ocurra en la naturaleza de la configuración L.

Los compuestos mas preferidos de la presente invención incluyen

O-(fenil metoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil benciloxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

Sal de disodio O-(L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil metoxi)-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de una porción básica o ácida de la molécula. Las sales de una porción básica se forman por ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético,

láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico, y succínico, ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales de una porción ácida se forman por una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), una tierra alcalina (por ejemplo, magnesio, calcio), amonio y sales de amonio.

Los ésteres preferidos de los compuestos de conformidad con la invención se seleccionan independientemente de los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxi, en los cuales la porción no carbonilo de la porción del ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona de alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente substituido

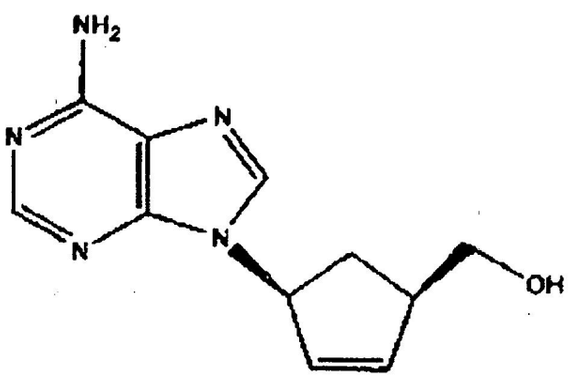
por, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4} o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse por, por ejemplo, un alcohol C_{1-20} o un reactivo derivado del mismo, o por un glicerol 2,3-di(C_{6-24})acilo.

En tales ésteres, salvo que se especifique otra cosa, cualquier porción alquilo presente contiene ventajosamente desde 1 hasta 18 átomos de carbono, particularmente desde 1 hasta 6 átomos de carbono, más particularmente desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Cualquier porción cicloalquilo presente en tales ésteres contiene ventajosamente desde 3 hasta 6 átomos. Cualquier porción arilo presente en tales ésteres comprende ventajosamente un grupo fenilo.

Los ésteres de carboxilato pueden incluir alquilo, cicloalquilo, aralquilo y ésteres de arilo.

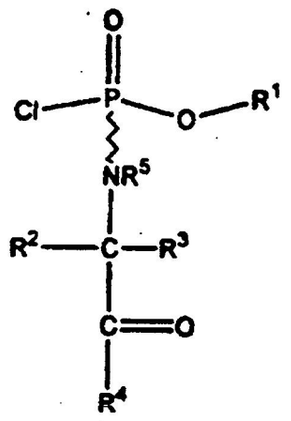
Los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden elaborarse por modificaciones de los procedimientos descritos en Biochem. Biophys. Res. Commun. 225:363-369, 1997.

La presente invención incluye además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (VI)



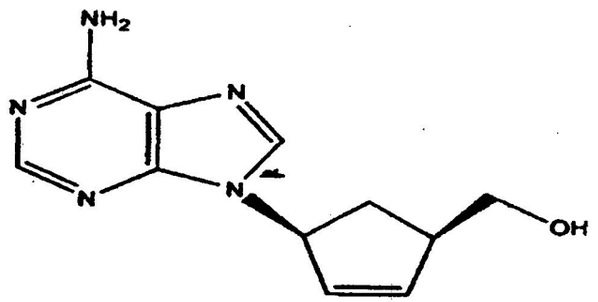
(VI)

en donde R^1 - R^5 son como se definió aquí anteriormente por la fórmula (I).

La reacción puede llevarse a cabo en piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de cloruro de t-butilo magnesio (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). Los intermediarios de fosfocloridato pueden prepararse de conformidad con WO 96/29336, incorporada aquí para referencia adjunta; McGuigan et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753; y McGuigan et al, Antiviral Res., 1997, 35, 195-204.

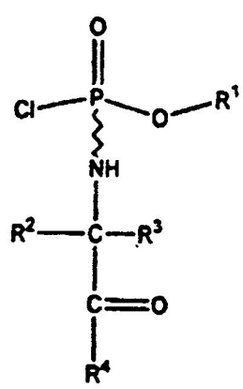
Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser hechos de acuerdo con el Ejemplo 1 o por cualquier método conocido en la técnica.

La presente invención incluye además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en donde R^1 - R^4 son como se definió aquí anteriormente por la fórmula (II).

La reacción puede llevarse a cabo en piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de cloruro de t-butilo magnesio (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). Los intermediarios de fosfocloridato pueden prepararse de conformidad con WO 96/29336, incorporada aquí para referencia adjunta; McGuigan et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753; y McGuigan et al, Antiviral Res., 1997, 35, 195-204.

Los compuestos O-monofosfato de fórmula (III) pueden prepararse por el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un agente fosforilante apropiado, por ejemplo, cloruro de fosforilo como en M. Yoshikawa, T. Kato y T. Takenishi, Bulletin Chem. Soc. Japón, 1969, 42, 3505. Los correspondiente O-di y O-trifosfatos pueden prepararse por el método de N. C. Mishra y A. D. Broom, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991,

1276 o por los métodos descritos en "Nucleotide Analogs" K. H. Sheit, John Wiley e Hijos, Nueva York 1980, páginas 211-215, y D. E. Hoard y D. G. Ott, J. Amer. Chem. Soc. 1965, 87, 1785.

Los compuestos de fórmula (III) pueden también prepararse por cualquier método conocido en la técnica.

La separación de isómeros puede realizarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta presión con columnas quirales, particularmente usando dióxido de carbono líquido como la fase móvil, o por cristalización de las sales con ácidos quirales o bases.

Los isómeros de fosfato pueden ser separados con cromatografía fluida supercritica usando una columna Chiralpak AS, como eluyente 25% de metanol en dióxido de carbono, a un promedio de 2 ml/min, a una temperatura de 40°C y a una presión de 3000 psi.

Un aspecto de la invención describe los compuesto de conformidad con la invención para su

uso en terapia médica, particularmente para el tratamiento o profilaxis de infecciones retrovirales e infecciones del virus de hepatitis B.

Un aspecto adicional de la invención describe los compuestos de conformidad con la invención para el uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales, particularmente para el tratamiento de infecciones retrovirales, por ejemplo infecciones de VIH, e infecciones del virus de la hepatitis B.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo, infecciones retrovirales, particularmente infecciones de VIH, e infecciones del virus de hepatitis B en un huésped, que comprende administrar a dicho huésped una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la invención.

Ejemplos de infecciones retrovirales que pueden tratarse o prevenirse de conformidad con la

invención incluyen infecciones retrovirales humanas tales como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), VIH-1, VIH-2 y virus linfotrópico de célula T humano (HTLV), por ejemplo infecciones de HTLV-I o HTLV-II. Los compuestos de conformidad con la invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y condiciones clínicas relacionadas tales como complejo relacionado al SIDA (ARC), linfoadenopatía generalizada progresiva (PGL), condiciones neurológicas relacionadas con el SIDA, tales como esclerosis múltiple, paraperesis tropical, y demencia de SIDA, condiciones de anticuerpo positivo anti-VIH y VIH-positivo y púrpura trombocitopénica.

Los compuestos de conformidad con la invención son particularmente aplicables para el tratamiento de infecciones asintomáticas o trastornos en humanos causados por o asociados con los retrovirus humanos.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o condiciones anteriores. Otros

agentes terapéuticos pueden incluir agentes que son efectivos para el tratamiento de infecciones virales o condiciones asociadas tales como inhibidores de la transcriptasa inversa, por ejemplo zidovudina o abacavira; (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina[(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G(3,4-bis-[hidroximetil)-2-oxetanosil]guanina); nucleósidos acíclicos (por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir); fosfonatos de nucleósidos acíclicos (por ejemplo, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC) o PMEA o PMPA; inhibidores de la reductasa ribonucleótidos tales como hidroxiurea, 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonilo)tiocarbonohidrazona de 2-acetilpiridina; otros 2',3'-dideoxinucleósidos tales como 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-dideoxiadenosina, 2',3'-dideoxinosina, 3'-deoxi-2',3'-didehidrotimidina (d4T); inhibidores de proteasa tales como saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir; análogos de nucleósidos de oxatiolano tales como lamivudina, cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC); 3'-deoxi-3'-

fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-dideoxi-3'-fluorouridina, ribavirina, 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G), inhibidores tat tales como 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)ona (Ro5-3335), 7-cloro-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amina (Ro24-7429); interferones tales como α-interferon; inhibidores de excreción renal tales como probenecido; inhibidores de transporte de nucleósido tales como dipiridamol; pentoxifilina, N-acetilcisteína (NAC), Procisteína, α-triclosantina, ácido fosfonofórmico, así como inmunomoduladores tales como interlucina II o timosina, factores estimulante de colonia de granulocitos macrofagos, eritropoyetina, CD_4 soluble y derivados genéticamente construidos del mismo; o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs) tales como nevirapina (BI-RG-587), lovirida (α-APA) y delavuridina (BHAP), y ácido fosfonofórmico, y 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-onas NNRTIs tal como (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (L-743,726 o DMP-266), y quinoxalina NNRTIs tal como isopropilo (2S)-7-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-3-oxo-1(2H)-

quinoxalinocarboxilato (HBY1293). Los componentes de los compuestos de tal terapia de combinación pueden administrarse simultáneamente, en ya sea formulaciones separadas o combinadas, o a diferentes tiempos, por ejemplo, secuencialmente de tal manera que se realice un efecto combinado.

Otro aspecto de la presente invención describe un método para liberar un compuesto de fórmula (III), en donde R^{12} y n son como se definió anteriormente, en células por el tratamiento de dichas células con un compuesto de fórmula (I) o (II) como se definió anteriormente. Las células pueden tratarse dentro del humano o *ex vivo*, por ejemplo, en cultivo.

Los compuestos de conformidad con la invención, también referidos aquí como el ingrediente activo, puede administrarse para terapia por cualquier ruta apropiada incluyendo oral, rectal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Se apreciara que la ruta preferida puede variar con la condición y edad del receptor,

la naturaleza de la infección y el ingrediente activo elegido.

Las cantidades requeridas del ingrediente activo pueden depender de un número de factores que incluyen la severidad de la condición a tratarse y la identidad del receptor y puede últimamente ser a discreción del médico o veterinario que atiende. En general, sin embargo, por cada de estas utilidades e indicaciones, una dosis efectiva apropiada de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el rango de 0.01 hasta 200 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, ventajosamente en el rango de 1 hasta 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

La dosis deseada se presenta preferiblemente como una, dos, tres o cuatro sub-dosis administradas a intervalos apropiados a través del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas de dosis unitarias, por ejemplo, conteniendo alrededor de 0.5 hasta 2000 mg, preferiblemente alrededor de 5, 25, 50, 150, 200, ó 250 mg del ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

Un aspecto adicional de la presente invención describe un paquete de paciente que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado de un compuesto de fórmula (I), (II), y (III) y una información insertada que contienen las instrucciones del uso del compuestos.

Mientras es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarse como un composición farmacéutica. Un aspecto adicional de la presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) ó (III) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el

recipiente mismo. Las composiciones incluyen aquellas apropiadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal).

Las composiciones pueden convenientemente presentarse en formas de dosis unitarias preparadas por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Tales métodos incluyen el paso de conducir en asociación al ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes de accesorio. En general, las composiciones se preparan uniformemente e íntimamente conducidas en asociación con el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si es necesario, darle forma al producto.

Las composiciones de la presente invención apropiadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, trozos, saquitos de gránulos o tabletas

(tales como una tableta tragable, dispersable o masticable) cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede también presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede elaborarse por compresión o moldeo opcionalmente con uno o más ingredientes de accesorio. Las tabletas comprimidas pueden prepararse por comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma libre de flujo tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse por moldeo en una máquina apropiada o mezclando los componentes en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o rayarse y pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente

activo en ellas. Las tabletas pueden recubrirse completamente.

Las composiciones apropiadas para la administración tópica en la boca incluyen trocitos que comprende el ingrediente activo en bases saborizadas, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina o glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuages bucales que comprende el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como supositorio con una base apropiada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las composiciones apropiadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en atomizadores que contienen además del ingrediente activo portadores que son conocidos en la técnica que son apropiados.

Las composiciones apropiadas para administración parenteral incluyen solución de inyección estéril isotónica acuosa y no acuosa que pueden contener anti-oxidantes, agentes amortiguadores, bacteriostatos y solutos que rinden las suspensiones estériles de formulación acuosa y no acuosa que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en contenedores sellados de dosis unitarias o dosis múltiples, ampollas y frascos pequeños, y pueden almacenarse en condiciones de congelación seca (liofilizados) requiriendo solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para las inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito.

El ingrediente activo puede también presentarse en una composición que comprende partículas de tamaño micrómetro o nanómetro del ingrediente activo.

Las composiciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria (como se definió aquí anteriormente) o una fracción apropiada del mismo, del ingrediente activo.

Se entenderá que además de los ingredientes particularmente apropiados mencionados anteriormente, la composición de esta invención puede incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación al tipo de formulación en cuestión, por ejemplos aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o agentes de enmascarado de sabor.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a estuches para usarse en el tratamiento de pacientes que sufren de infecciones virales. Estos estuches incluyen una o más dosis orales de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales. A modo de ilustración, un estuche de la invención puede incluir uno o más tabletas, cápsulas, capsuletas, cápsulas de gel o formulaciones líquidas que contienen un compuesto

de fórmula (I) y una o más tabletas, cápsulas, capsuletas, cápsulas de gel o formulaciones líquidas conteniendo un compuesto de fórmula (I) en cantidades de dosis dentro de los rangos descritos anteriormente. Los estuches pueden incluir información de dosificación impresa insertada para la co-administración de los agentes.

Los siguientes ejemplos se intentan solo para ilustración y no se intentan para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

(a) 3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de (1S,4R)-tert-butilo

Se disolvió (+)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (Chiroscience, Cambridge, Inglaterra; 54.565 g, 0.500 mol) en tetrahidrofurano seco (350 mL).

Se agregó carbonato de di-tert-butilo (Aldrich, 114.87 g, 0.510 mol como un 97%) y 4-dimetilaminopiridina (Aldrich, 600 mg) a la mezcla agitada. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el sólido anaranjado de residuo se cristalizó a partir de tolueno hexanos para dar el compuesto del título como cristales blancos (95.72 g, 91%), p.f. 85-86°C; ^{1}H-NMR ($CDCI_3$)δ 1.50 (s, 9H), 2.24 (app AB q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39 (br s, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.89 (m, 1H).

Análisis calculado para $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 63.14; H, 7.21; N, 6.69. Encontrado: C, 63.20; H, 7.26; N, 6.65.

(b) N-[4-(hidroximetil)-2-ciclopenten-1-il]carbamato de (1S,cis)-tert-butilo

Una solución de 3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de (1S,4R)-tert-butilo (parte a de este ejemplo, 95.50 g, 0.456 mol) en tetrahidrofurano (500 mL)-agua (50 mL) se agregó durante 10 minutos a una solución vigorosamente agitada de borohidruro de sodio (Aldrich, 21.96 g,

0.580 mol como un 99%) en agua (100 mL). La temperatura se mantuvo debajo de 35°C. Después de 2 horas, la solución se enfrió para mantener la temperatura debajo de 25°C mientras se agregó ácido clorhídrico concentrado (50 mL) durante 10 minutos. Se agregó agua adicionalmente (100 mL) hasta disolver el sólido y la solución se extrajo con tolueno (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 9:1 de sulfato de sodio saturado/carbonato de sodio saturado (200 mL) y se secaron (sulfato de sodio). La evaporación de los solventes bajo presión reducida sacó un jarabe incoloro que se cristalizó en agitación con hexanos (200 mL) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco fino (87.16 g, 90%), p.f. 72-73°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.80 y 5.60 (dos m, 2H), 4.58 (t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.35 (m,), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H),1.38 (s, 9H), 1.20 (m, 1H); $[\alpha]_{589}^{20}$ +2.80°(c 5.0, metanol).

<u>Análisis</u> calculado para $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Encontrado: C, 61.87; H, 8.97; N, 6.55.

(c) clorhidrato de (1R,cis)-4-Amino-2-ciclopenteno-1-metanol

El N-[4-(hidroximetil)-2-ciclopenten-1-il]carbamato de (1S,cis)-tert-butilo (parte b de este ejemplo, 10.66 g, 50.0 mol) se fue a temperatura de reflujo en etanol absoluto (25 mL) con ácido clorhídrico concentrado (5.0 mL, 60 equivalentes) por 2.5 horas. La evaporación de los volátiles sacó el compuesto del título como un sólido; espectro de masa (ES): 114 (M+1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 7.9 (m, 3H), 6.03 y 5.75 (dos m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.4 (m, 1H). Este sólido se uso inmediatamente en el siguiente ejemplo.

(d)(1R,cis)-4-[(5-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)amino]-2-ciclopenteno-1-metanol

Una solución de clorhidrato de (+)-(1R,cis)-4-amino-2-ciclopenteno-1-metanol (del desbloqueado de 10.66 g, 50.0 mmoles de N-[4-(hidroximetil)-2-ciclopenten-1-il]carbamato de (+)-(1S,cis)-tert-butilo como se describe en la parte c de este ejemplo), 5-amino-4,6-dicloropirimidina (Aldrich,

16.40 g, 0.100 mol), y trietilamina (15.2 g, 0.150 mol) en 1-butanol (25 mL) se fueron a temperatura de reflujo bajo nitrógeno por 18 horas. La solución se enfrió y se le agregó hidróxido de sodio 1N (100 mL). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el sólido residual se cromatografió en gel de sílice. El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5% como un vidrio amarillo pálido (10.8 g). La cristalización de tal muestra a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título como agujas blancas, p.f. 144-146°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.93 y 5.82 (dos m, 2H), 5.11 (m, 3H), 4.66 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.40 (br t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.38 (m, 1H).

Análisis calculado para $C_{10}H_{13}N_4ClO$: C, 49.90; H, 5.44; N, 23.28. Encontrado: C, 49.92; H, 5.57; N, 23.10.

(e) (1R,cis)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Se agitaron (1R,cis)-4-[(5-amino-6-cloro-4-pirimidinil)amino]-2-ciclopenteno-1-metanol (de la

parte d de este ejemplo, 9.63 g, 40.0 mmoles), trietilortoformato (150 mL), y ácido clorhídrico concentrado (14 mL) por 3 horas. Los volátiles se evaporaron y el sólido residual se dividió entre cloroformo (300 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 mL). Las capas de cloroformo combinadas se secaron (sulfato de sodio). Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el vidrio amarillo residual se cromatografió en gel de sílice. La elución con acetato de etilo dio el compuesto del título como agujas blancas a partir de acetato de etilo (7.45 g, 74%), p.f. 121-124°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.24 y 6.21 (dos m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Análisis calculado para $C_{11}H_{11}N_4ClO$: C, 52.70; H, 4.42; N, 22.35; Cl, 14.14. Encontrado: C, 52.81; H, 4.46; N, 22.31; 14.22.

(f) (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Se agitó (1R,cis)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (de la parte e de este ejemplo, 2.00 g, 7.98 mmoles) en amoniaco líquido (50 mL) en una bomba Parr a 25°C por 18 horas. La evaporación de los volátiles del sólido residual a partir de metanol-acetonitrilo dio el compuesto del título como prismas blancos (1.61 g, 87%), p.f. 195-200°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.21 (br s, 2H), 6.15 y 5.95 (dos m, 2H), 5.61 (m, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.67 (m, 1H); $[\alpha]_{589}^{20}$ +4.5° (c 0.5, metanol).

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}N_5O$: C, 57.13; H, 5.67; N, 30.28. Encontrado: C, 57.25; H, 5.67; N, 30.33.

Ejemplo 2

O-(fenil metoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Se agitó (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 925 mg, 4.00 mmoles) en piridina seca (100 mL) y se

agregó cloruro de magnesio *tert*-butilo (Aldrich, 1 M en tetrahidrofurano, 4.3 mL). Después de 15 minutos, se agregó una solución de fenil(metoxi-L-alaninil)fosforocloridato (preparada como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052) 2.22 g, 8.00 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL). Después de 24 horas, se agregó adicionalmente cloruro de magnesio *tert*-butilo (4.4 mL) y fenil(metoxi-L-alaninil)fosforocloridato (2.22 g) y la agitación continuó por 24 horas adicionales. Los volátiles se removieron y el sólido gomoso residual se dividió entre cloroformo (200 mL) y agua (50 mL). La capa de cloroformo se secó (sulfato de sodio) y se concentró hasta un vidrio incoloro. El vidrio se cromatografió en gel de sílice. El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca (1.02 g, 54%); espectro de masa de alta resolución calculado para $C_{21}H_{26}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 473.1702, encontrado 473.1707; ^{1}H-NMR ($CDCI_3$)δ 8.39 (s, 1H), 8.04 y 7.99 (ambos s, 1H), 7.2 (m, 5H), 6.50 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.3-3.95 (m, 3H), 3.74 y 3.71 (dos s, 3H), 3.25 (m,

1H), 2.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 y 1.37 (dos d, cada J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P-NMR ($CDCI_3$): 3.12, 2.80.

Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_6O_5P^-0.19$ $CH30H^-0.35$ H_2O: C, 52.49; H, 5.50; N, 17.73. Encontrado: C, 52.51; H, 5.49; N, 17.35.

Ejemplo 3

O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosfato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

En la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1) con fenil(etoxi-L-alaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca; espectro de masa de alta resolución calculado para $C_{22}H_{28}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 487.1859, encontrado 187.1841; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.16 (s, 1H), 8.05 y 8.01 (ambos s, total 1H),

7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.13 (m, 1H), 6.02 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.03 (m, sobre puesto q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 y 1.12 (dos t, J = 7.0, 7.0 Hz, total 3H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 4.23, 3.88.

Ejemplo 4

O-(fenil (metoxi)-D-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

De la misma manera como en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 200 mg, 0.860 mmoles) con fenil(metoxi-D-alaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca (290 mg, 71%; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.13 (s, 1H), 8.02 y 8.01 (ambos s, total 1H), 7.36 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.13 (m, 1H), 6.02 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.1

(m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.20 (m, 3H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 3.96, 3.625.

Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_6O_5P^-0.48\ H_2O$: C, 52.43; H, 5.44; N, 17.47. Encontrado: C, 52.43; H, 5.43; N, 17.43.

Ejemplo 5

O-(fenil (benciloxi)-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

De la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 200 mg, 0.860 mmoles) con fenil(benciloxi-L-alaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca (270 mg, 57%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.13 (s, 1H), 8.01 y 7.985 (ambos s, total 1H), 7.2-7.4 (m, 12H), 6.02 (m,

3H), 5.59 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 4.00, 3.55.

Análisis calculado para $C_{27}H_{29}N_6O_5P^-0.47\ H_2O$: C, 58.22; H, 5.42; N, 15.09. Encontrado: C, 58.22; H, 5.44; N, 14.84.

Ejemplo 6

O-(fenil (metoxi)-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

De la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 500 mg, 2.16 mmoles) con fenil(metoxi-L-fenilalaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca (500 mg, 42%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.14 y 8.13 (ambos s, total

1H), 8.01 y 7.985 (ambos s, total 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.00 y 6.98 (ambos br s, total 2H), 6.61 (m, 1H), 5.975 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 3.55-4.0 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 3.605, 3.25.

Análisis calculado para $C_{27}H_{29}N_6O_5P^-0.38\ H_2O^-0.16\ CH_3CN$: C, 58.39; H, 5.42; N, 15.35. Encontrado: C, 58.39; H, 5.41; N, 15.36.

Ejemplo 7

O-(fenil (etoxi)-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

De la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 150 mg, 0.27 mmol) con fenil(metoxi-L-fenilalaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del

título como una espuma sólida blanca (120 mg, 80%); ^{1}H-NMR ($CDCI_3$)δ 8.38 (dos s, 1H), 7.83 (dos s, 1H), 7.0-7.3 (m, 10H), 6.25 (br s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.70 (m, H), 3.7-4.3 (m, 5H), 2,6-3.2 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (dos t, 3H); ^{31}P-NMR ($CDCI_3$) δ 3.86. Espectro de masa calculado para $C_{28}H_{31}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 563, encontrado 563.

Análisis calculado para $C_{28}H_{31}N_6O_5P^-2/3$ H_2O C, 58.53; H, 5.67; N, 14.63. Encontrado: C, 58.77; H, 5.51; N, 14.65.

Ejemplo 8

Sal de disodio O-(L-fenilalaninil) fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Se suspendió O-[fenil(metoxi)-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (0.060 g, 0.11 mmol) en una solución de trietilamina (2 mL) y agua desionizada (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Los volátiles se removieron por evaporación de giro *in*

vacuo y el residuo se disolvió en agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL), y se purificó por cromatografía de intercambio anionico en un cartucho Sep-Pak® Vac 35cc Accell^{MR} Plus QMA (Waters Corp., P/N WAT054725) (forma HCO_3) con solución amortiguadora de bicarbonato de amonio acuoso (gradiente 0 - 0.5 M, 1 L). las fracciones apropiadas se combinaron y los volátiles se removieron por evaporación de giro *in vacuo*. El residuo se disolvió dos veces en agua desionizada y se evaporó por giro *in vacuo* para dar el compuesto del título como una sal de amonio. Esta sal se disolvió en agua desionizada y se pasó a través de un cartucho Sep-Pak® Vac 35cc Accell^{MR} Plus CM (Waters Corp., P/N WAT054675) (forma Na^+) usando agua desionizada. La liofilización de las fracciones apropiadas sacó el compuesto del título sal de disodio 3.2 hidrato como un sólido blanco (35 mg, 51%); ^{1}H-NMR (D_2O)δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 3H), 6.84-6.92 (m, 2H), 6.14-6.20 (m, 1H), 5.88-5.90 (m, 1H), 5.42-5.50 (m, 1H), 4.4-5.0 (br m, 3H + HOD), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 2H), 2.94-3.06 (bm, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H); ^{31}P-NMR (D_2O) 7.8 MS (ES^-) *m/e* 457 (MH^-).

Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_6Na_2O_5P$ 3.2 H_2O: C, 42.89; H, 4.93; N, 15.01. Encontrado: C, 42.92; H, 4.58; N, 14.70.

Ejemplo 9

O-(fenil(metoxi)-α,α-dimetilglicinil) fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

De la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (parte f del ejemplo 1, 200 mg, 0.86 mmol) con fenil(metoxi-α,α-alaninilo)fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*: 1048-1052). El compuesto del título se eluyó con metanol-cloroformo al 5%. La evaporación de una solución de metanol sacó el compuesto del título como una espuma sólida blanca (200 mg, 48%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ 8.15 (s, 1H) 8.03 y 8.01 (ambos s, total 1H), 7.1-7.4 (m, 7H), 6.10 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.625 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.74 (m,

1H), 1.70 (m, 1H), 1.35 (m, 6H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 2.43, 2.39.

Análisis calculado para $C_{22}H_{27}N_6O_5P \cdot 0.53\ H_2O \cdot 0.03\ CH_3CN$: C, 53.29; H, 5.71; N, 16.99. Encontrado: C, 53.29; H, 5.67; N, 16.99.

Los siguientes procedimientos generales se usaron en la preparación de los compuestos de los Ejemplos 10-41.

Procedimiento Estándar de Preparación de Fosforocloridato.

Se agregó gota a gota trietilamina seca (2.0 mol equiv.) en diclorometano seco (40 mL) a una solución agitada de diclorofosfato de fenilo (1.0 mol equiv.) y la sal de éster aminoácido apropiada (1.0 mol equiv.) en diclorometano seco (40 mL) a -78°C bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se permitió que se entibiara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo crudo se volvió a suspender en éter dietilo seco o THF, y se filtró bajo nitrógeno. El solvente se removió bajo

presión reducida para dar el producto crudo como un aceite.

Todos los fosforocloridatos crudos se usaron en THF seco o acetonitrilo seco en las reacciones de acoplamiento subsecuentes.

Procedimiento Estándar 1 para la Preparación de Fosforamidato.

A (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (200 mg, 0.87 mmol) suspendido en acetonitrilo anhidro (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de magnesio t-butilo 1M en tetrahidrofurano (1.73 ml, 1.74 mmol). Después de 15 minutos, se agregó fosforocloridato (2.61 mmol) disuelto en acetonitrilo (15 ml) gota a gota durante 1 minuto y la mezcla de reacción se permitió que estuviera por 4 horas adicionales. Después de remover los volátiles *in vacuo*, el producto se purificó por cromatografía de columna (sílice) eluyendo con 4-5% de MeOH en cloroformo o diclorometano.

Procedimiento Estándar 2 para la Preparación de Fosforamidato.

A (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (200 mg, 0.87 mmol) suspendido en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de magnesio t-butil 1M en tetrahidrofurano (1.73 ml, 1.74 mmol). Después de 15 minutos, se agregó fosforoclorhidrato (2.61 mmol) disuelto en acetonitrilo (15 ml) gota a gota durante 1 minuto y la mezcla de reacción se permitió que estuviera por 4 horas adicionales. Después de remover los volátiles *in vacuo*, el producto se purificó por cromatografía de columna (sílice) eluyendo con 4-5% de MeOH en cloroformo o diclorometano.

Procedimiento Estándar 3 para la Preparación de Fosforamidato.

A (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (200 mg, 0.87 mmol) suspendido en piridina anhidra (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de magnesio t-butil 1M en tetrahidrofurano (1.73 ml,

1.74 mmol). Después de 15 minutos, se agregó fosforocloridato (2.61 mmol) disuelto en acetonitrilo (15 ml) gota a gota durante 1 minuto y la mezcla de reacción se permitió que estuviera por 4 horas adicionales. Después de remover los volátiles *in vacuo*, el producto se purificó por cromatografía de columna (sílice) eluyendo con 4-5% de MeOH en cloroformo o diclorometano.

Ejemplo 10

O-[fenil metoxi-L-(O-*tert*-butiltirosinil)] fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (60%); δ_P 3.98, 4.04; δ_H 1.32 (9H, s), 1.64 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.61,3.66 (3H, s), 4.07 (4H, m), 5.73 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.11 (1H, m), 6.39 (2H, br s), 6.88 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.16 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.37, 8.38 (1H, s); *m/z* (ES+) 643.2405 (MH^+, $C_{31}H_{37}N_6O_6NaP$ requiere 643.2410).

Ejemplo 11

O-(fenil isopropoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (89%); δ_P 3.97, 4.20; δ_H 1.14 (6H, m), 1.31 (3H, m), 1.63 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.05 (3H, m), 4.92 (1H, m), 5.66 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.08 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 7.06 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.78, 7.82 (1H, s), 8.29 (1H, s); *m/z* (ES+) 523.1832 (MH^+, $C_{23}H_{29}N_6O_6NaP$ requiere 523.1835).

Ejemplo 12

O-(fenil tert-butoxi -L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (59%); δ_P 4.10, 4.27;

δ_H 1.24 (3H, m), 1.35 (9H, s), 1.54 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.09 (3H, m), 5.66 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.08 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 7.15 (5H, m), 7.78, 7.82 (1H, s), 8.29 (1H, s); *m/z* (ES+) 537.2001 (MH^+, $C_{24}H_{31}N_6O_5NaP$ requiere 537.1991).

Ejemplo 13

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi)-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (66%); δ_P 3.89, 4.18; δ_H 0.94 (9H, d), 1.41 (3H, m), 1.73 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.83 (2H, m), 4.14 (4H, m), 5.77 (1H, m), 5.98 (1H, m), 6.20 (3H, m), 7.18 (2H, m), 7.32 (3H, m), 7.88, 7.94 (1H, s), 8.38 (1H, s); *m/z* (ES+) 551.2145 (MH^+, $C_{25}H_{33}N_6O_5NaP$ requiere 551.2148).

Ejemplo 14

O-(fenil ciclopropil metoxi -L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (59%); δ_P 3.99, 4.21; δ_H 0.14 (2H, m), 0.45 (2H, m), 0.99 (1H, m), 1.28 (3H, m), 1.61 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.50 (1H, m), 5.64 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6.06 (1H, m), 6.42 (2H, br s), 7.13 (5H, m), 7.77, 7.80 (1H, s), 8.27 (1H, s); *m/z* (ES+) 535.1834 (MH^+, $C_{24}H_{29}N_6O_5NaP$ requiere 535.1835).

Ejemplo 15

O-(fenil metoxi -L-leucinil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como

una espuma blanca brillante (79%); δ_P 4.14, 4.37; δ_H 0.78 (6H, m), 1.39 (2H, m), 1.58 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.56, 3.59 (3H, s), 4.02 (4H, m), 5.65 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.00 (1H, m), 6.26 (2H, br s), 7.06 (2H, m), 7.21 (3H, m), 7.77, 7.84 (1H, s), 8.28 (1H, s); *m/z* (ES+) 537.2000 (MH^+, $C_{24}H_{31}N_6O_5NaP$ requiere 537.1991).

Ejemplo 16

O-[fenil metoxi -L-(O-metiltirosinil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (89%); δ_P 4.07; δ_H 1.62 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.64, 3.68 (3H, s), 3.74, (3H, m), 4.09 (3H, m), 4.47 (1H, m), 5.73 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.11 (1H, m), 6.43 (2H, br s), 6.75 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.16 (3H, m), 7.27 (2H, m), 7.83, 7.85 (1H, s), 8.36, 8.37 (1H, s).

Ejemplo 17

O-(fenil metoxi -D-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (24%); δ_P 3.92, 4.04; δ_H 1.7 (1H, m), 2.8 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.2 (1H, m), 3.7 (3H, d), 4.1 (2H, m), 4.6 (1H, q), 5.7 (1H, m), 5.9 (1H, m), 6.1 (1H, m), 6.5 (2H, d), 7.2 (10H, m), 7.85 (1H, d), 8.4 (1H, d).

Ejemplo 18

O-(fenil metoxi -D-leucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (28%); δ_P 4.27, 4.36; δ_H 0.8 (6H, m), 1.5 (2H, m), 5.9 (1H, m), 6.05

(1H, m), 6.55 (2H, s), 7.2 (5H, m), 7.8 (1H, d), 8.23 (1H, d).

Ejemplo 19

O-(fenil metoxi -D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (mezcla diastomérica)

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. La elución a partir de columna de gel de sílice con metanol al 5% en cloruro de metileno dio una mezcla 1.15:1 de isómeros R_f alta:baja (a partir de ^{31}P-RMN), aislado como una espuma blanca brillante (23%); δ_F 4.13, 4.23; δ_H 1.5 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.2 (2H, m), 3.62 (3H, d), 3.95 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.67 (1H, m), 5.9 (1H, m), 6.0 (1H, m), 6.4 (2H, s), 7.2 (9H, m), 7.5 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.05 (1H, s).

Ejemplo 20

O-(fenil metoxi -D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (diastómero simple)

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. La elución a partir de columna de gel de sílice con metanol al 5% en cloruro de metileno dio las fracciones iniciales conteniendo el isómero R_f altamente puro de la mezcla descrita en el Ejemplo 19 (a partir de ^{31}P-RMN), aislado como una espuma blanca brillante (34%); δ_P 4.02; δ_H 1.5 (1H, m), 2.7 (1H, m), 3.2 (2H, m), 3.6 (3H, d), 4 (2H, m), 4.3 (1H, m), 5.7 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6 (1H, m), 6.5 (2H, s), 7.3 (9H, m), 7.5 (1H, d), 7.8 (1H, s), 8.4 (1H, s), 9.2 (1H, s).

Ejemplo 21

O-(fenil metoxi -D-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (26%), δ_P 4.76, 4.85; δ_H 0.9 (6H, m), 1.8 (1H, m), 2.1 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.7 (3H, d), 3.9 (1H, m), 4.2 (2H, m),

5.8 (1H, m), 6 (1H, m), 6.2 (1H, m), 6.3 (2H, s), 7.25 (5H, m), 7.9 (1H, d), 8.4 (1H, s).

Ejemplo 22

O-(fenil dimetoxi -D-aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (28%), δ_P 3.79, 4.24; δ_H 1.7 (1H, m), 2.8 (3H, m), 3.1 (1H, m), 3.6 (3H, d), 3.7 (3H, d), 4.1 (2H, m), 4.4 (1H, m), 5.5 (1H, m), 5.9 (1H, m), 6.1 (1H, m), 6.3 (2H, s), 7.15 (5H, m), 7.8 (1H, d), 8.3 (1H, d).

Ejemplo 23

O-(fenil metoxi -L-prolinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como

una espuma blanca brillante (19%); δ_P 2.89, 3.04; δ_H 1.68-2.19 (5H, br m), 2.94 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.61, 3.74 (3H, s), 4.12, 4.30 (m, 5'-H), 5.70 (2H, br s), 5.81 (1H, m), 5.98 (1H, m), 6.19, 6.25 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.35 (3H, m), 7.88, 8.02 (1H, s), 8.43 (1H, s).

Ejemplo 24

O-(fenil metoxi -L-isoleucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (45%); δ_P 4.55, 4.72; δ_H 0.92 (6H, m), 1.16 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.62, 3.66 (3H, s), 3.84 (2H, m), 4.22 (2H, m), 5.74 (1H, m), 5.99 (3H, m), 6.17 (1H, m), 7.11 (2H), 7.29 (3H, m), 7.86, 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s).

Ejemplo 25

O-(fenil metoxi -L-norvalinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (73%); δ_P 4.10, 4.35; δ_H 0.88 (3H, t, J 8.4), 1.32 (2H, m), 1.71 (3H, m), 2.91 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.65, 3.68 (3H, s), 3.87 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.19 (1H, m), 5.74 (1H, m), 5.93 (1H, m), 6.05 (2H, br s), 6.13 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.83, 7.90 (1H, s), 8.34 (1H, s).

Ejemplo 26

O-(fenil *i*-propoxi -L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (76%); δ_P 3.97; δ_H 1.20 (6H, m), 1.66 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.79- 4.06 (4H, br m), 4.99 (1H, m), 5.72 (1H, m), 5.96 (1H, m), 6.08 (3H, m), 7.23 (10H, m), 7.87 (1H, s), 8.34 (1H, s).

Ejemplo 27

O-(fenil *tert*-butoxi -L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (51%); δ_P 4.14, 4.09; δ_H 1.31, 1.34 (9H, s), 1.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.94 (4H, m), 5.63 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.02 (3H, m), 7.13 (10H, m), 7.73 (1H, s), 8.29 (1H, s).

Ejemplo 28

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi)-L-fenilalaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (23%); δ_P 3.94, 3.99; δ_H 0.85, 0.92 (9H, s), 1.62 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.79 (3H, m), 4.02 (2H, m), 4.29 (1H, m), 5.73 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.02 (2H, br s), 6.09 (1H, m), 7.18 (10H, m), 7.81, 7.83 (1H, s), 8.36, 8.37 (1H, s).

Ejemplo 29

O-(fenil benciloxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (53%); δ_P 3.84, 3.90; δ_H 1.56 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.02 (3H, m), 3.92 (3H, m), 4.27 (1H, m), 5.11 (2H, m), 5.69 (1H, m),

5.85 (1H, m), 6.03 (3H, br s), 6.94 (2H, m), 7.13 (13H, m), 7.77, 7.78, 7.80 (1H, s), 8.34 (1H, s).

Ejemplo 30

O-[(2-carbometoxi)fenil metoxi-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 3. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (39%); δ_P 3.95, 4.05; δ_H 1.28 (6H, m), 1.69 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.52, 3.60 (3H, s), 4.18 (5H, m), 5.70 (1H, m), 5.88 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.87, 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s); MS (E/I) 567.1722 (calculado 567.1733).

Ejemplo 31

O-[4-(3-oxo-3-fenilpropenilfenil metoxi-L-alaninil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (74%); δ_P 3.68, 3.97; δ_H 1.40 (3H, m), 1.78 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.25 (1H, br s), 3.75 (3H, s), 4.27 (3H, m), 5.78 (1H, m), 6.10 (1H, m), 6.19 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.58 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.05 (2H, s), 8.50 (1H, s); MS (E/I) 625.1956 (calculado 625.1940).

Ejemplo 32

O-(fenil metoxi glicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (38%); δ_P 4.51; δ_H 1.72 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.00 (2H, m), 4.20 (2H, m), 5.68 (1H, m), 5.90 (1H, m), 6.15 (1H, m), 7.20 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.31 (1H, s); MS (EI) 481.1373 (calculado 481.1365).

Ejemplo 33

O-(fenil metoxi-L-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (86%); δ_P 4.64, 4.84; δ_H 0.83 (6H, m), 1.65 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.60, 3.65 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.11 (2H, m), 5.68 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.22 (3H, m), 7.84, 7.92 (1H, s), 8.29 (1H, s); MS (EI) 523.1855 (calculado 523.1835).

Ejemplo 34

O-(fenil metoxi-L-metioninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (96%); δ_P 3.79, 4.19;

δ_H 1.70 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.39 (2H, t), 2.81 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.64, 3.67 (3H, s), 3.91 (1H, m), 4.13 (2H, m), 5.68 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.90, 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, s); MS (E/I) 555.1567 (calculado 555.1555).

Ejemplo 35

O-(fenil etoxi-α,α-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (91%); δ_P 2.51; δ_H 1.30 (3H, t), 1.57 (6H, m), 1.73 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.22 (1H, m), 4.19 (4H, m), 5.74 (1H, m), 5.95 (1H, m), 6.19 (1H, m), 7.23 (5H, m), 7.92, 7.96 (1H, s), 8.35 (1H, s).

Ejemplo 36

O-(fenil isopropoxi-α,α-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (21%); δ_P 2.56; δ_H 1.30 (6H, m), 1.58 (6H, m), 1.78 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.24 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.20 (2H, m), 5.07 (1H, m), 5.65 (2H, br, s), 6.00 (1H, m), 6.20 (1H, m), 7.26 (5H, m), 7.83, 7.89 (1H, s), 8.43 (1H, s).

Ejemplo 37

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi-α,α-dimetilglicinil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 2. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (38%); δ_P 2.42, 2.44; δ_H 0.99 (9H, s), 1.61 (6H, dd), 1.74 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.20 (2H, m), 5.78 (1H, m), 6.00 (1H, m), 6.20 (1H, m), 7.28 (5H, m), 7.86, 7.92 (1H, s), 8.40 (1H, s).

Ejemplo 38

O-(fenil metoxi ciclopentaneglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (54%); δ_P 2.94; δ_H 1.67 (1H, m), 2.04 (8H, m), 2.91 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.25 (2H, m), 5.80 (1H, m), 6.02 (1H, m), 6.22 (1H, m), 7.25 (5H, m), 7.90, 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s); MS (EI) 535.1816 (calculado 535.1835).

Ejemplo 39

O-(fenil metoxi ciclohexanoglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (44%); δ_P 2.88; δ_H 1.64 (10H, m), 1.71 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.20 (1H,

m), 3.71 (3H, s), 4.19 (2H, m), 5.76 (1H, m), 5.98 (1H, m), 6.17 (1H, m), 7.25 (5H, m), 7.85, 7.95 (1H, s), 8.42 (1H, s); MS (EI) 549.2008 (calculado 549.1991).

Ejemplo 40

O-(fenil dimetoxi-L- aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 2. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (34%); δ_P 3.78, 4.38; δ_H 1.74 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.13 (1H, m), 4.26 (2H, m), 5.71 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.23 (1H, m), 7.16 (5H, m), 8.00 (1H, m), 8.13, 8.21 (1H, s).

Ejemplo 41

O-[(4-clorofenil)metoxi-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Síntesis de conformidad con el procedimiento estándar 1. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca brillante (28%); δ_P 3.88, 4.16; δ_H [$CDCl_3$] 1.3 (3H, m), 1.7 (1H, m), 2.9 (1H, m), 3.2 (1H, m), 3.7 (3H, d), 4.2 (2H, m), 5.7 (1H, m), 6 (1H, m), 6.2 (1H, m), 7.3 (4H, m), 7.95 (1H, d), 8.4 (1H, d).

Ejemplo 42

O-(L-(metilamino)alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

El O-[fenil(metoxi)-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (Ejemplo 2, 60 mg, 0.127 mmoles) se suspendió en una solución de metilamina al 40% (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Los volátiles se removieron por evaporación de giro *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) y se purificó por cromatografía de intercambio de anionico en

cartucho Sep-Pak® Vac 35cc Accell^{MR} Plus QMA (Waters Corp., P/N WAT054725) (forma HCO_3) con solución amortiguadora de bicarbonato de amonio acuoso (gradiente 0 - 0.5 M, 1 L). las fracciones apropiadas se combinaron y los volátiles se removieron por evaporación de giro *in vacuo*. El residuo se disolvió dos veces en agua desionizada y se evaporó por giro *in vacuo* para dar el compuesto del título como una sal de amonio. Esta sal se disolvió en agua desionizada y se pasó a través de un cartucho Sep-Pak® Vac 35cc Accell^{MR} Plus CM (Waters Corp., P/N WAT054675) (forma Na^+) usando agua desionizada. La liofilización de las fracciones apropiadas sacó el compuesto del título sal de sodio como un sólido blanco (26 mg, 52%); ^{1}H-NMR (D_2O)δ 7.92 (s, 1H) 7.91 (s, 1H), 6.09-6.15 (m, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.28-3.48 (m, 2H), 2.92-3.04 (bm, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 3H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{31}P-NMR (D_2O) 6.55. Espectro de masa (ES^-) *m/e* 394 (M-H).

Ejemplo 43

O-(fenil)fosfato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo 42 reemplazando el cloruro de fosforilo por diclorofosfato de fenilo. La remoción de los volátiles por evaporación in vacuo dio la sal de amonio de la molécula del título como un sólido higroscópico (99 mg, 57%); ^{1}H-NMR (D_2O)δ 7.92 (s, 1H) 7.75 (s, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.62-6.76 (m, 3H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.81-5.88 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.2.95-3.3.06 (bm, 1H), 2.42-2.58 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 1H); ^{31}P-NMR (D_2O) -4.56 (m, 1P), Espectro de masa (ES^-) *m/e* 386 (M-H).

Ejemplo 44

O-monofosfato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

El (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (Ejemplo 1, 200 mg, 0.865 mmol) se disolvió en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). Se agregó cloruro de fosforilo (0.24 mL, 0.26 mmol) a la solución agitada, enfriada (0°C). Después de 1 minuto, se agregó carbonato de hidrógeno sodio 1.0M (3.3 mL, 3.3 mmol) y la agitación continuó a 0°C por 30 minutos y entonces a 25°C por 1 hora. La solución de reacción se diluyó hasta 125 mL con agua desionizada y se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico 1.1 x 7.0 cm DEAE Sepahadex A25 (Aldrich) que se había lavado con solución amortiguadora de bicarbonato de amonio 1.0 M y entonces se equilibró con agua desionizada. El compuesto del título se eluyó con un gradiente de 0 hasta 0.5M (2L) de bicarbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se combinaron y los volátiles se removieron por evaporación *in vacuo*. El residuo se volvió a disolver en agua desionizada (20 mL) y se evaporó *in vacuo* tres veces. La liofilización del residuo a partir de agua dio la sal de amonio del compuesto del título (270 mg, 90% como sal de monoamonio, monohidrato); ^{1}H-NMR (D_2O)δ 8.10 (s, 2H), 6.14-6.20 (m, 1H),

5.84-5.90 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.02-3.14 (br m, 1H), 2.66-2.80 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H); ^{31}P-NMR (D_2O) 0.62. Espectro de masa (ES^-) *m/e* 310 (M-H).

Ejemplo 45

O-difosfato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

La molécula del título se preparó por una modificación del método de Broom (Mishra, N. C. Y Broom, A. D., J. Chem. Soc., Chem., Commun., **1991**, 1276). Se disolvió (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (Ejemplo 1, 231 mg, 1.0 mmol) en fosfato de trimetilo (5 mL). Se agregó cloruro de fosforilo (0.27 mL, 3.0 mmol) a la solución agitada, enfriada (0°C). Después de 3 horas, se agregó una solución de ácido fosfórico al 86% (1.14 g, 10 mmol) y tri-n-butilamina (2.4 mL, 10 mmol) en dimetilformamida (15 mL) a la solución fría (0°C) agitada, seguido inmediatamente por tri-n-butilamina (3 mL). Después de 1 minuto, se agregó solución amortiguadora de carbonato de hidrógeno

trietilamonio 1M (100 mL) y la agitación continuó por 30 minutos. La solución de reacción se diluyó hasta 3 L con agua desionizada y se aplicó a una columna de cromatografía de intercambio iónico 1.1 x 7.0 cm DEAE Sepahadex A25 (Aldrich) que se había lavado con solución amortiguadora de bicarbonato de amonio 1.0 M pre-equilibrada con agua desionizada. El compuesto del título se eluyó con un gradiente de 0 hasta 0.5M (4L) de bicarbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se combinaron y los volátiles se removieron por evaporación *in vacuo*, se volvieron a disolver en agua y se evaporaron nuevamente para dar la sal de amonio del compuesto del título (0.37 mmol, 37%); UV (HCL 0.1 M) λ max = 260 nm. La pureza UV (254 nm detectado) fue del 100% por HPLC de intercambio aniónico analítico fuerte (Whatman Partisil 5, SAX RAC II, 0.05 M hasta 0.95 M de gradiente con solución amortiguadora de fosfato de amonio (pH 5.5), metanol al 5%). ^{1}H-NMR (D_2O)δ 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.13-6.21 (m, 1H), 5.82-5.88 (m, 1H), 5.45-5.53 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.02-3.16 (br m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H); ^{31}P-NMR (D_2O) -9.90 (d, 1P, J = 20.3 Hz), -

10.84 (d, 1P, J = 20.3) Espectro de masa (ES^-) *m/e* 390 (M-H).

Ejemplo 46

O-trifosfato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

La elución continuó de la columna descrita en el Ejemplo 45 dando, en evaporación, la sal de amonio del compuesto del título (11.4 mmoles, 11.4%). UV (HCl 0.1 M) λ max = 260 nm. La pureza UV (254 nm detectado) fue del 98% por HPLC de intercambio aniónico analítico fuerte (Whatman Partisil 5, SAX RAC II, 0.05 M hasta 0.95 M de gradiente con solución amortiguadora de fosfato de amonio (pH 5.5), metanol al 5%). ^{1}H-NMR (D_2O)δ 8.10 (s, 2H), 6.18-6.23 (m, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 5.41-5.59 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 2H), 3.04-3.18 (br m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H); ^{31}P-NMR (D_2O) -8.38 (m, 1P), 10.85 (d, 1P, J = 19.3 Hz), -22.73(m, 1P). Espectro de masa (ES^-) *m/e* 470 (M-H).

Ejemplo 47

Actividad Anti-VIH

Los compuestos de conformidad con la invención se probaron para actividad anti-VIH en células MT_4 de conformidad con el método descrito por Averett, D.R., J. *Virol. Methods*, 23, 1989, 263-276. La actividad de los compuestos estuvo en el rango de IC_{50} 0.009 - 2.1 μM.

Ejemplo 48

Actividad Anti-Virus de Hepatitis B

Los compuestos se probaron para la actividad anti-virus de hepatitis B de conformidad con el método descrito por Jansen, R. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 37, No. 3, páginas 441-447, 1993, y los resultados se muestra en la tabla de abajo. Los valores IC_{50} de los compuestos de conformidad con la invención demostraron actividad mejorada por más de 500 veces sobre lo que corresponde al nucleósido

análogo, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-il)-2-ciclopenteno-1-metanol.

Ejemplo	IC_{50} (mM) contra HBV	Indice de Selectividad
2	0.018	1300
4	0.033	6100
5	0.0075	1250
6	0.0045	2000
7	0.0032	5000
8	0.11	>1800
9	0.002	5000
1	0.98	>200

Ejemplo 49: Formulación de Tabletas.

Las siguientes formulaciones A, B y C se prepararon por granulación húmeda de los ingredientes con una solución de povidona, seguida por la adición de estearato de magnesio y compresión.

Formulación A

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lactosa B.P.	210
Povidona B.P.	15
Glicolato de Almidón de Sodio	20
Estearato de Magnesio	5
	500

Formulación B

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lactosa B.P.	150
Avicel PH 101	60
Povidona B.P.	15
Glicolato de Almidón de Sodio	20
Estearato de Magnesio	5
	500

Formulación C

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lactosa B.P.	200
Almidón	50
Povidona	5
Estearato de Magnesio	4
	359

Las siguientes formulaciones, D y E, se prepararon por compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa en la formulación E es del tipo de la compresión directa (Dairy Crest-"Zeparox").

Formulación D

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Almidón Pregelatinizado NF15	150
	400

Formulación E

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lactosa B.P.	150
Avicel	100
	500

Formulación F (Formulación de Liberación Controlada).

La formulación se preparó por granulación húmeda de los ingredientes con una solución de povidona seguida por la adición de estearato de magnesio y compresión.

	mg/tableta
Ingrediente Activo	500
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Premium)	112
Lactosa B.P.	53
Povidona B.P.	28
Estearato de Magnesio	7
	700

La liberación del medicamento toma lugar durante un periodo de alrededor de 6-8 horas y se completa después de 12 horas.

Ejemplo 50: Formulaciones de Cápsulas.

Formulación A.

Una formulación de cápsula se preparó por la mezcla de los ingredientes de la formulación D en el Ejemplo 49 anterior y el relleno en cápsulas de gelatina dura de dos partes. La formulación B (infra) se preparó de manera similar.

Formulación B.

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lactosa B.P.	143
Glicolato de Almidón de Sodio	25
Estearato de Magnesio	2
	420

Formulación C

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Macrogel 4000 B.P.	350
	600

Las cápsulas de la formulación C se prepararon por fundición del Macrogel 4000 B.P., dispersando el ingrediente activo en la fundición y rellenando el fundido en una cápsula de gelatina dura de dos partes.

Formulación D

	mg/tableta
Ingrediente Activo	250
Lecitina	100
Aceite de Arachis	100
	450

Las cápsulas de la fórmula D se prepararon dispersando el ingrediente activo en la lecitina y

el aceite de arachis y rellenando la dispersión en cápsulas de gelatina elásticas, suaves.

Formulación E

	mg/tableta
Ingrediente Activo	150.0
Vitamina E TPGS	400.0
Polietilen glicol 400 NF	200.5
Propilen glicol USP	39.5

Cuatro (4) kilogramos (kg) de Vitamina E TPGS (obtenida de Eastman Chemical Co.) se calentaron a 50°C hasta que se hizo líquida. A la Vitamina E TPGS líquida, se le agregó 2.005 kg de polietilen glicol 400 (PEG400) (bajo aldehído, <10 ppm, obtenida de Union Carbide o Dow Chemical Co.) calentada hasta 50°C y mezclada hasta que se formó una solución homogénea. La solución resultante se calentó hasta 65°C. Se disolvió 1.5 kg del ingrediente activo en la solución líquida de Vitamina E TPGS y PEG400. Se agregó 0.395 kg de propilen glicol a temperatura ambiente y se mezcló hasta que se formó una solución homogénea. La solución se enfrió a 28-35°C. La solución se

desgasificó entonces. La mezcla se encapsuló preferiblemente a 28-35°C a un peso de relleno equivalente a 150 mg de compuesto libres de volátiles, en cápsulas de gelatina suave blanca, cuadrado de tamaño 12, usando un máquina rellenadora de cápsulas. Las cápsulas revestidas se secaron a una humedad constante de relleno de 3-6% de agua y una dureza de revestido de 7-10 Newtons, y se colocaron en un contenedor apropiado.

Formulación F (Cápsula de Liberación Controlada).

La siguiente formulación de cápsula de liberación controlada se preparó por extrusión de los ingredientes a, b, y c usando un extrusor, seguido por la esferización del extrudado y secado. Los peletizados secos se revistieron con una membrana de liberación controlada (d) y se rellenaron en una cápsula de gelatina dura de dos piezas.

	mg/tableta
(a) Ingrediente Activo	250
(b) Celulosa Microcristalina	125
(c) Lactosa B.P.	125
(d) Etil Celulosa	13
	513

Ejemplo 51: Formulación Inyectable.

Formulación A

	mg
Ingrediente Activo	200
Solución de Acido Clorhídrico 0.1M ó Solución de Hidróxido de Sodio 0.1M c.s. para pH	4.0 hasta 7.0
Agua esterilizada c.s. para	10 ml

El ingrediente activo se disolvió en la mayoría del agua (35° - 40°) y el pH se ajustó hasta entre 4.0 y 7.0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio como sea apropiado. El lote se hizo entonces arriba del volumen con agua y se filtró a través de un filtro de microporo estéril

en un frasco pequeño de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se selló con cerraduras y sobresellos estériles.

Formulación B.

Ingrediente Activo	125 mg
Solución Amortiguadora de Fosfato pH 7, libre de Pirógenos, Estéril, c.s. para	25 ml

Ejemplo 52: Inyección Intramuscular.

Ingrediente Activo	200 mg
Alcohol de Bencilo	0.10 g
Glicofurol 75	1.45 g
Agua para inyecciones c.s. para	3.00 ml

El ingrediente activo se disolvió en el glicofurol. Se agregó entonces el alcohol de bencilo y se disolvió, y se agregó agua hasta 3 ml. La mezcla se filtró entonces a través de un filtro de microporo estéril y se sello en frascos

pequeños de vidrio ámbar de 3 ml estériles (tipo 1).

Ejemplo 53: Jarabe.

Ingrediente Activo	250 mg
Solución de Sorbitol	1.50 g
Glicerol	2.00 g
Benzoato de Sodio	0.005 g
Sabor, Durazno 17.42.3169	0.0125 ml
Agua Purificada c.s. para	5.00 ml

El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de glicerol y la mayoría del agua purificada. Se agregó entonces una solución acuosa de benzoato de sodio a la solución, seguida por la adición de la solución de sorbitol y finalmente el sabor. Se elevó el volumen con el agua purificada y se mezclo bien.

Ejemplo 54: Supositorio.

	mg/cápsula supositorio
Ingrediente Activo	250
Grasa Dura, B.P. (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

Una quinta parte del Witepsol H15 se fundió en un sartén de vapor cubierto a un máximo de 45°C. El ingrediente activo se cernió a través de un tamiz de 200µm y se agregó a la base derretida con mezcla, usando un Silverson adaptado con una cabeza de corte, hasta que se realizó una dispersión lisa. La mezcla se mantuvo a 45°C, se agregó el Witepsol H15 sobrante a la suspensión y se agitó para asegurar una mezcla homogénea. La suspensión completa se pasó a través de una pantalla de acero inoxidable de 250µm y, con agitación continua, se permitió que se enfriara hasta 45°C. A una temperatura de 38°C hasta 40°C, se rellenó 2.02 g de la mezcla en moldes de plástico de 2 ml, apropiados. Los supositorios se

permitieron que se enfriaran a temperatura ambiente.

Ejemplo 55: Pesarios.

	mg/pesario
Ingrediente Activo	250
Anhidrato de Dextrosa	380
Almidón de Papa	363
Estearato de Magnesio	7
	1000

Los ingredientes anteriores se mezclaron directamente.

Ejemplo 56: Estabilidad Acida.

Los compuestos de conformidad con la invención se probaron para su estabilidad hacia la descomposición hidrolítica mediante ácido, empleando un diseño de prueba para simular las condiciones del estómago. Cada compuestos se incubó a una concentración inicial de 0.3 mg/mL en ácido clorhídrico diluído a un pH de 1 a 37°C. La

HPLC se corrió inmediatamente para t=0 a intervalos arriba de aproximadamente 24 horas. La vida media del compuesto del título del Ejemplo 7 fue de 76 horas bajo estas condiciones. Los fosforamidatos comparativos de 2',3'-dideoxi-adenosina (Compuesto 1093) y 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-adenosina (Compuesto 1001), descritos en PCT/GB96/00580, fueron significativamente menos estables a un pH de 1. El Compuesto 1001 se descompuso completamente en <1 minuto a un pH de 1 (25°C). El Compuesto 1093 se descompuso completamente después de 13 horas a un pH de 1 (25°C).

Ejemplo 57: Estabilidad Biológica.

El compuesto del título del Ejemplo 7 y fosforamidatos de 2',3'-dideoxi-adenosina (Compuesto 1093) y 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-adenosina (Compuesto 1001), descritos en PCT/GB96/00580, se probaron para su estabilidad hacia la descomposición biológica. Cada compuestos se incubó en plasma humano heparizado normal a 37°C. En puntos de tiempo seleccionados se removieron muestras duplicadas y se

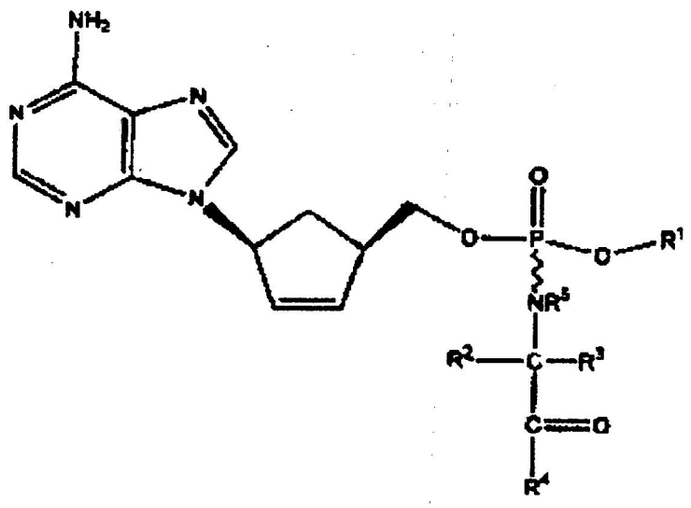
desproteinizaron por extracción de acetonitrilo. Las concentraciones de medicamento se determinaron entonces por análisis LC/MS/MS usando métodos estándar. Las vidas medias se calcularon y se muestran en la tabla siguiente.

Compuesto	**Vida media (horas)**
Ejemplo 7	53
1001	4.6
1093	4.2

La vida media en el plasma humano del compuesto de la presente invención es de más de 10 veces mayor que aquella de los compuestos 1001 y 1093.

Reivindicaciones.

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, hidroxi, carboxilato y ésteres del mismo,

carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14} o aralquilo pueden opcionalmente substituirse con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-8}, halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, heterociclo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14}; o R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros;

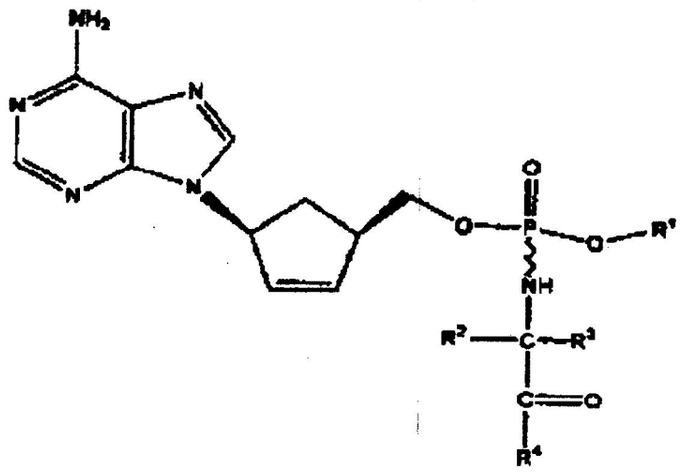
R^4 es $-OR^8$, $-NR^8R^9$ o $-SR^8$, donde R^8 y R^9, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno; o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo,

C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo, o arilo C_{6-14} en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo o arilo C_{6-14} pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, $-CONHR^6$, y $-CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^5 es hidrógeno; alquilo C_{1-8}; ó arilo C_{6-14} o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6- miembros o R^3 y R^5 pueden formar juntos un anillo de 5- ó 6- miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

2. Un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, carboxilato e hidroxi;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo;

R^4 es OR^{10}, NHR^{10} o SR^{10}, donde R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, o aralquilo; o NHR^{11} en donde R^{11} es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es H o arilo C_{6-14}, R^2 es alquilo C_{1-6} o aralquilo, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o aralquilo y R^4 es OR^{10} en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8}.

4. El compuesto de fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es arilo C_{6-14}, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, y R^4 es OR^{10} donde R^{10} es metilo o etilo.

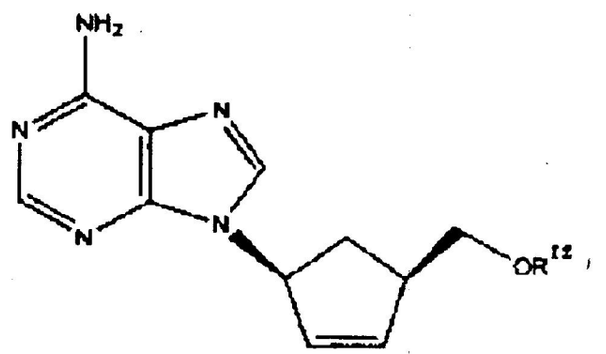
5. El compuesto de fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es hidrógeno.

6. El compuesto de fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es arilo C_{6-14}.

7. El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 ambos no son hidrógeno.

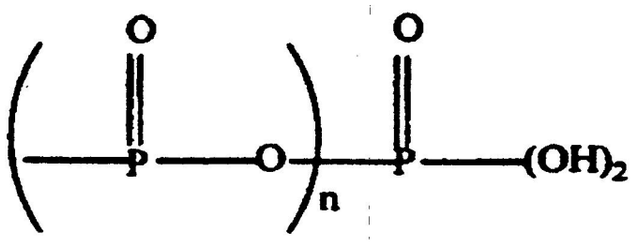
8. El compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosfato de (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol ó es un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R^{12} es



en donde n es 0, 1, ó 2, y en donde R^{12} es opcionalmente substituido por arilo C_{6-14}.

10. Un compuesto selecciona del grupo que consiste de

O-(fenil —— metoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil —— etoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil —— metoxi-D-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil benciloxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

Sal de disodio O-(L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-α,α-dimetilglicinil)fosforamidato de ——— (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil ——— metoxi-L-(O-tert-butiltirosinil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil isopropoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil tert-butoxi)-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil (2,2,-dimetilpropoxi)-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil ciclopropilmetoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-leucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-(O-metiltirosinil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

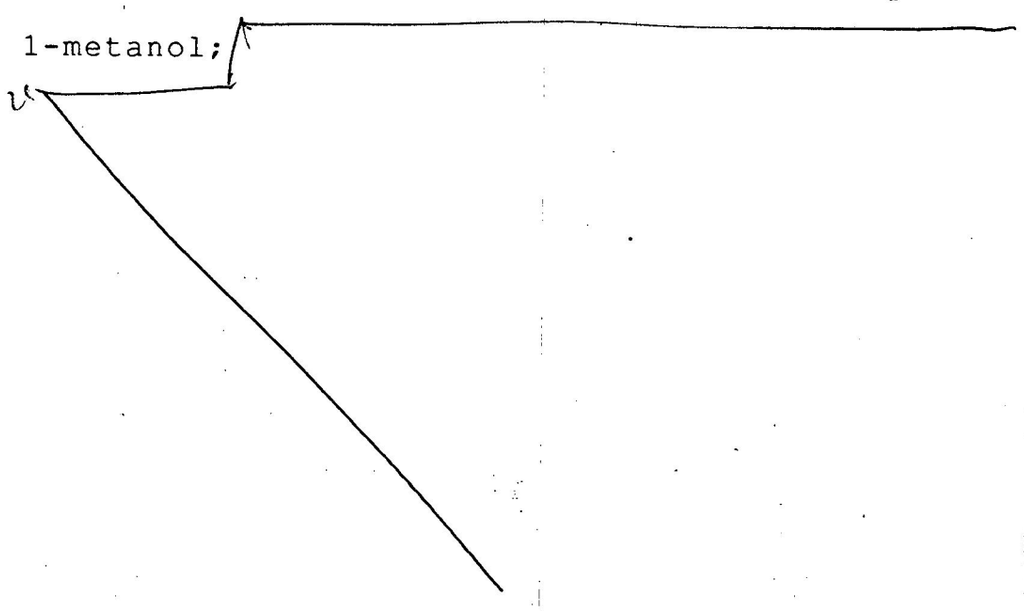
O-(fenil metoxi-D-leucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil metoxi-D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil metoxi-D-triptofanil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-D-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil dimetoxi-D-aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;



O-(fenil ——metoxi-L-prolinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil——metoxi-L-isoleucinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil —— metoxi-L-norvalinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil isopropoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de ————(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil tert-butoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de ————(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil————————(2,2-dimetilpropoxi)-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil benciloxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[(2-carbometoxi)fenil metoxi-L-alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[4-(3-oxo-3-fenilpropenilfenil metoxi-L-alaninil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxiglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-valinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil(metoxi)-L-metioninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil etoxi-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil isopropoxi)-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil (2,2-dimetilpropoxi)-α,α,-dimetilglicinil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-ciclopentanoglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-ciclohexanoglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil dimetoxi)-L-aspartil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[(4-cloro)fenil metoxi)-L-alaninil)]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

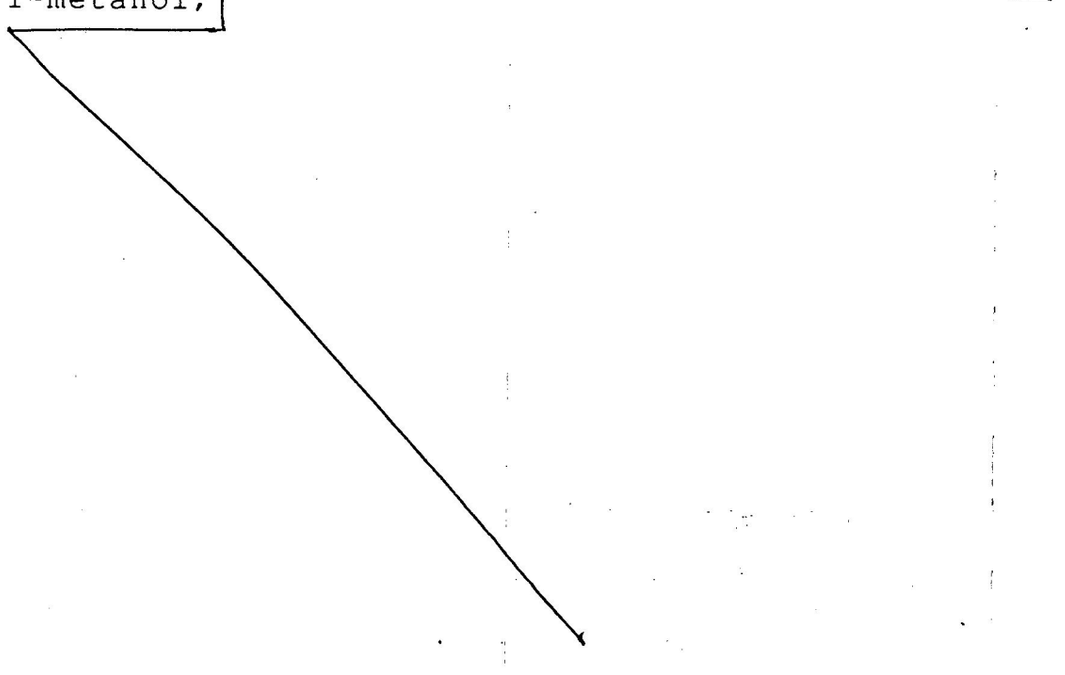
Sal de sodio O-[L-(N-metil)amino)alaninil]fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 10 seleccionado de un grupo que consiste de

O-(fenil metoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;



O-(fenil ___ metoxi-D-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil benciloxi-L-alaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil metoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-(fenil etoxi-L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

Sal de disodio O-(L-fenilalaninil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

O-[fenil ——————————— metoxi)-α,α,-dimetilglicinil)fosforamidato de (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol;

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la forma de un isómero simple.

13. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la forma de una mezcla de diaestereomeros.

14. Un método de tratamiento de una infección por virus en un humano que comprenden administrar a dicho humano una cantidad de tratamiento anti-viral efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, en donde el virus se selecciona del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida y el virus de Hepatitis B.

16. Un método de tratamiento de la infección por virus de hepatitis B en un humano, que comprende administrar a dicho humano una cantidad de tratamiento anti-hepatitis B efectiva de O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosfato de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol o de O-(fenil etoxi-L-fenilalaninil)fosfato de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal.

18. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva anti-viral de un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18, que comprende además un agente

 ver f162 hoja reemplazada 135

antiviral diferente a un compuesto de fórmula (I), (II), o (III).

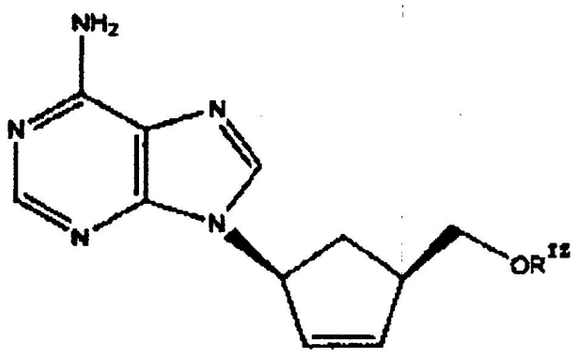
20. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19, en forma de una tableta o cápsula.

21. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19 en forma de una solución, suspensión o jarabe.

22. El uso de un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 -13 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus.

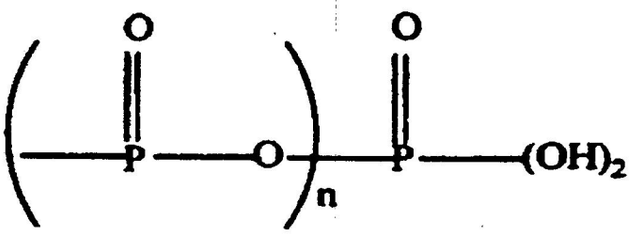
23. Un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para usarse en terapia médica.

24. Un método de liberación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R^{12} es



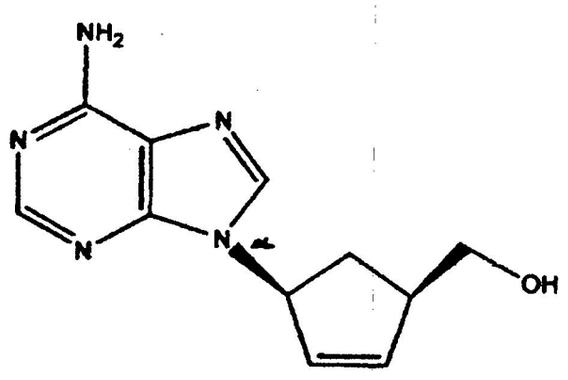
en donde n es 0, 1, ó 2, y en donde R^{12} es opcionalmente substituido por arilo C_{6-14},

hoja reemplazada 137

en las células por el tratamiento de dichas células con un compuesto de fórmula (I) o (II) como se define en las reivindicaciones 1 ó 8.

25. Un paquete de paciente que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado de un compuesto de fórmula (I), (II) ó (III) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

26. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)

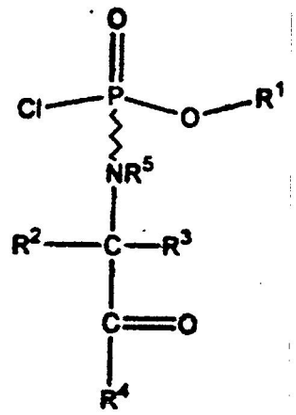


(IV)

138

hoja reemplazada

con un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

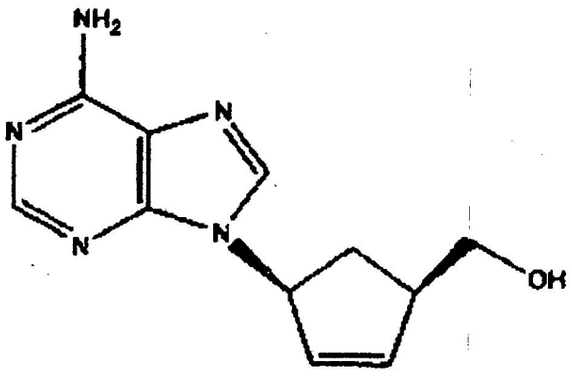
donde R^1 - R^5 son como fueron definidos antes en la fórmula (I).

27. Un proceso de conformidad con la reivindicación 26, en donde el solvente para la reacción es piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de clorhidrato de magnesio t-butilo.

28. Un proceso para la preparación de una compuesto de fórmula (II) de conformidad con la

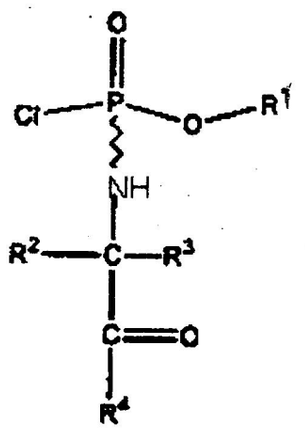
hoja reemplazada 139

reivindicación 2, dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



(VI)

en donde R^1 - R^4 son como se definieron antes en la fórmula (I).

hoja ampliada 140

29. Un proceso de conformidad con la reivindicación 28, en donde el solvente para la reacción es piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de clorhidrato de magnesio t-butilo.

30. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III), de conformidad con la reivindicación 9, tal proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) tal como se definió antes con un agente apropiado de fosforilación.

31. Un proceso de conformidad con la reivindicación 30, en donde el agente de fosforilación es cloruro de fosforilo.

32. Un proceso de conformidad con cualquiera de las revindicaciones 26 a 31 en donde el compuesto obtenido es en la forma de un isómero simple, una mezcla de diastómeros, o una sal.

NO PUBLICAR 141
ANTES DE
12 AGO 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 09-02-00

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9903090.0 y 60/170.205

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 12-02-99 y 10-12-99

(33) PAÍS: GB y US

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED

(72) INVENTOR/ES: Susan Mary Daluge y Christopher McGuian

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

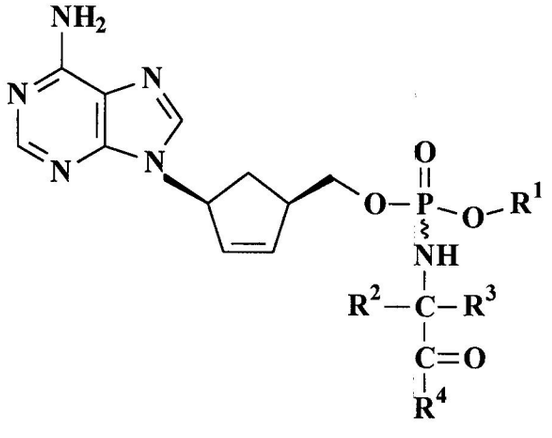
(54) TÍTULO:

"ANALOGOS DE (1R, CIS)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, hidroxi, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, -$CONHR^6$, y -$CONR^6R^7$, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14}, o aralquilo en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, arilo C_{6-14} o aralquilo pueden opcionalmente substituirse con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-8}, halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, heterociclo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, -CONHR^6, y –CONR^{6}R^7, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14}; o R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^4 es –OR^8, -NR^{8}R^9 o –SR^8, donde R^8 y R^9, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno; o alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo, o arilo C_{6-14} en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, aralquilo, heteroarilo, o arilo C_{6-14} pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, -SH, tioalquilo, carboxilato y ésteres del mismo, carboxialquilo, -CONHR^6, y –CONR^{6}R^7, en donde R^6 y R^7, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8}, alquilarilo C_{1-8} o arilo C_{6-14};

R^5 es hidrógeno; alquilo C_{1-8}; ó arilo C_{6-14} o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6- miembros o R^3 y R^5 pueden formar juntos un anillo de 5- ó 6- miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008412 00000000 Folios: 143
Fecha (AMD): 2000-02-09 16:49:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

144

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☑ Nombre e identificación del solicitante ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor ☐
- ☑ Título o nombre de la invención ☐
- ☑ Descripción ☐
- ☑ Reivindicaciones ☐
- ☑ Resumen ☐
- ☑ Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☑ INCOMPLETA ☐

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

145

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-8412

Fecha: 10 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992, del folio 68007 al folio 68011 del libro de Protocolo N° 224, obra el poder N° 13957 conferido por GLAXO GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex - GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

346

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-02-10
430

EXPEDIENTE 0-8412

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [x] *** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [x] *** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS: * El poder protocolizado bajo el número 13957 solo se refiere a la sociedad GLAXO GROUP LIMITED, haciendose necesario presentar el poder, debidamente legalizado, acompañado de la prueba de la existencia y representación de la sociedad UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED.

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,10 de febrero del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 147

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

2000-02-24
430

EXPEDIENTE N° 00-8412
CONCEPTO TÉCNICO N° 320 **IPC:A61K 31/52**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☐ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☐ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☐	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 320

EXPEDIENTE Nº 00-8412 IPC: A61K 31/52

- -Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras en la parte donde dice "y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.", porque no se sabe a cuales "derivados" se refiere inequivocamente.
- -La reivindicación 22 que se refiere al uso; se recomienda ver el Art.1° de la Decisión 344 donde esta delimitado el campo de la patentabilidad solo para productos y procedimientos, el uso no esta contemplado.
- -La reivindicación 25 se refiere a un paquete de paciente, lo cual no es claro lo que se quiere significar con esos términos, ya que los medicamentos que contienen los compuestos de la solicitud han sido reivindicados previamente y además en mezclas con otros principios activos.
- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 24 de febrero de 2000.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

149

EXPEDIENTE 0-8412

AUTO 0349

2000-03-02
430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda como apoderado del solicitante, GLAXO GROUP LIMITED, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 29 FEB. 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia