

Señor Jefe
 Dirección de Nuevas Creaciones
 Superintendencia de Industria y Comercio
 E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-064160-00009-0000

Fecha: 2013-02-12 14:04:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 68

Referencia: Solicitud de privilegio para Patente de Invención.
Título: Naftil fosforamidatos de nucleósido y su uso como agentes antivirales para el tratamiento del virus de la hepatitis C.
Solicitante: UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED.
Exp. No.: 2009-064.160
Asunto: Respuesta al requerimiento formulado mediante oficio No. 17249 del 2 de octubre de 2012

MÓNICA WOLF WASSERMAN, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.711.267 de Bogotá y con Tarjeta Profesional de Abogada No. 46.034 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de la sociedad **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED.**, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia.

1. Excepción a la patentabilidad

La reivindicación 25 ha sido eliminada del nuevo capítulo de reivindicaciones.

2. Reivindicaciones relativas al uso o a un segundo uso

Las reivindicaciones referidas al uso del compuesto se han eliminado del nuevo capítulo de reivindicaciones.

3. Título

Para atender a la objeción hecha por su Despacho respecto al título, se sugiere el siguiente título:

Naftil fosforamidatos de nucleósido y su uso como agentes antivirales para el tratamiento del virus de la hepatitis C

4. En las reivindicaciones

Con el objeto de atender a las observaciones hechas por su Despacho con respecto a las reivindicaciones, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones en donde se han modificado las reivindicaciones para:

Dar precisión a las expresiones de nombres químicos mediante limitar de manera razonable los sustituyentes y así dar más concisión a dicha reivindicación.

Eliminar el término profármaco.

Cambiar el término quiralidad L por actividad óptica L en la reivindicación 18.

La reivindicación 21 se ha colocado dependiente de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones de método y proceso se han corregido para que sean patentables según la opinión de su Despacho.

5. Descripción.

Se ha corregido la descripción para que quede claro que alquilo, cicloalquilo y benceno son diferentes.

6. Unidad de Invención.

Las reivindicaciones referidas a la fórmula II han sido eliminadas y por lo tanto la objeción respecto a la unidad de invención ya no tiene sustento.

7. Análisis de la patentabilidad.

Su despacho, después de efectuar una búsqueda de anterioridades en el estado de la técnica, encuentra los documentos, (D1) WO2006012078 y (D2) WO2006121820 y con base en estos documentos concluye que las reivindicaciones 1, 4 a 20 y 26 a 28 no tienen novedad frente a D1, la reivindicación 21 no cumple con el requisito de nivel inventivo frente a D1 y las reivindicaciones 1, 4 a 20, 26 y 27 no tienen novedad frente a D2 según lo establecen los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

En la reivindicación 21 (nueva 20) de manera inadvertida se incluyó un compuesto fenilo cuando en realidad debe ser naftilo. Hecha esta aclaración procedo a analizar la patentabilidad de la presente invención.

El rechazo por falta de novedad queda descartado al limitar el sustituyente Ar para que sea **naftilo** lo cual ahora es claramente diferente de lo que describen D1 y D2. Por lo tanto las reivindicaciones ahora tienen novedad ya que en la tabla presentada por su Despacho se reconoce que D1 y D2 no son **naftilo**.

Sin embargo, parece que su Despacho mantiene el rechazo sobre la base de nivel inventivo frente a D1. No estamos de acuerdo con esta apreciación de su Despacho.

Su Despacho afirma que la diferencia entre naftilo y fenilo no parece otorgar efectos técnicos inesperados o ventajosos, y que una persona versada en la materia fácilmente reemplazaría el fenilo de D1 con naftilo. Los solicitantes hemos revisado este rechazo y creemos que una persona versada en la técnica no pasaría fácilmente de fenilo a naftilo, y que la invención si ha obtenido resultados y efectos que son inesperados a la luz del arte más cercano. Estos puntos se establecen adelante en detalle.

Como punto de partida, la solicitud misma suministra evidencia específica de resultados inesperados de la invención reivindicada sobre el arte previo más cercano. Más específicamente, ensayos comparativos fueron llevados a cabo por los solicitantes, y los resultados se suministraron en las Tablas I y II según se ve en la descripción. Este ensayo comparativo se enfocó específicamente en la comparación entre los compuestos reclamados en donde Ar = naftilo (Compuestos CHC6 y CHC11) y los compuestos comparativos en donde Ar era fenilo como en el arte previo citado (Compuestos CHC9 y CHC10). Como se muestra en el ensayo comparativo de los solicitantes, los compuestos de acuerdo con la presente invención obtuvieron resultados inesperadamente superiores frente a los mismos de los compuestos del estado de la técnica los cuales emplearon fenilo en vez de naftilo, y por supuesto, la comparación tuvo impacto. En particular, los compuestos naftilo (CHC6 y CHC11) exhibieron una potencia muy superior sobre la mostrada por los compuestos CHC9 y CHC10 los cuales no exhibieron los efectos anti-

HCV asociados con la invención reivindicada. De acuerdo a lo anterior, los resultados de los ensayos de los solicitantes mostraron superioridad inesperada de los compuestos reivindicados en donde Ar = naftilo sobre los compuestos del arte previo donde Ar = fenilo, mostrando así que las reivindicaciones tiene nivel inventivo frente al arte previo.

Aún más, la posición de su Despacho de que D1 lo llevaría a uno a sustituir naftilo por el fenilo de D1 no está bien guiada. Por el contrario, D1 difiere de muchas maneras significativas de los compuestos aquí reivindicados y de la presente solicitud. De hecho, D1 se relaciona con compuestos para una aplicación totalmente diferente de la de los compuestos de la presente invención, en particular, los compuestos de D1 están diseñados para tratar el cáncer mientras que los compuestos de la presente fueron usados para tratar infecciones virales, específicamente HCV. Así, la persona versada en la materia no aplicaría las enseñanzas de D1 a los compuestos de la presente solicitud con esperanza de que den las mismas propiedades.

En resumen, los solicitantes han mostrado mediante ejemplos comparativos que los resultados obtenidos mediante el uso de los compuestos reivindicados son inesperadamente superiores a los resultados obtenidos en donde se usó fenilo en vez de naftilo para los mismos compuestos, y aún más la persona versada en la materia no esperaría normalmente que la sustitución de naftilo por el fenilo de D1 produjera las mismas propiedades.

Por las anteriores razones creemos que el nuevo capítulo de reivindicaciones que presento tiene novedad y nivel inventivo.

Pido por lo tanto, de manera respetuosa, a su Despacho continuar con el trámite y otorgar la patente a la presente solicitud.

ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio
2. Nueva descripción

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

Del Señor Jefe,



MÓNICA WOLF WASSERMAN
C.C. 51.711.267 de Bogotá D.C.
T.P. No. 46.034 del C.S. de la J.

4

**Naftil FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES
ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

RESUMEN

Los compuestos de derivados de fosforamidato de nucleósido derivado de bases tales como idenina y guanina han mejorado la potencia con respecto a la profilaxis o tratamiento de una infección viral tal como la del virus de la hepatitis C. La parte de glucósido del compuesto de nucleósido está sustituida adecuadamente en la posición β -2' con metilo y el grupo fosforamidato comprende adecuadamente 1-naftilo enlazado por -O- al átomo P.

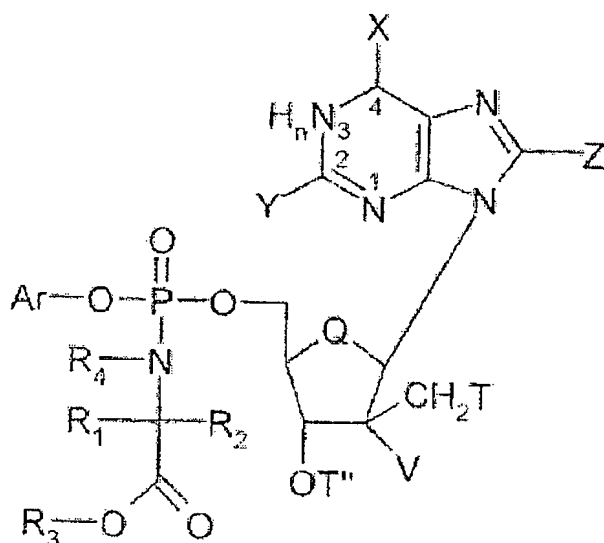
NAFTIL FOSFORAMIDATOS DE NUCLEOSIDO Y SU USO COMO AGENTES ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La presente invención se relaciona con compuestos químicos, su preparación y su uso en el tratamiento y profilaxis de infecciones virales, particularmente en el homo sapiens. Particularmente, aunque no exclusivamente, la presente invención se relaciona con compuestos químicos útiles como agentes activos antivirales con respecto al virus de la hepatitis C (HVC).

La WO 2006/012078 A describe ciertos aril fosforamidato de nucleósido, sus síntesis, y su uso como precursores de los inhibidores de la polimerasa viral de ARN dependiente de ARN, particularmente sus usos como precursores de los inhibidores de NS5B polimerasa del virus de la hepatitis C (HVC), como precursores de los inhibidores de la replicación del HVC, y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C. La WO 2006/100439 A se refiere a fosforamidados de cladribina, isocladribina, fludaribina y clfarbina y sus usos en el tratamiento del cáncer tal como la leucemia. La activación intracelular mediada por quinasa de los compuestos descritos en WO. 2006/ 100439 A con respecto a su tratamiento del cáncer es diferente a la activación intracelular mediada por quinasa requerida en el tratamiento y profilaxis de infecciones virales.

Es un objetivo de la presente invención suministrar compuestos químicos novedosos que proveen profilaxis y tratamiento mejorados para infecciones virales en el homo sapiens, en particular profilaxis y tratamiento mejorados para la infección de la hepatitis C en el homo sapiens.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se Suministra un compuesto de formula I:



en donde:

Ar comprende dos o más anillos aromáticos fusionados y se Seleccionan del grupo que consiste de arilo (C₉₋₃₀) y heteroarilo (C₆₋₃₀), cualquiera de tales anillos están sustituidos opcionalmente; T se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno (-H), fluor (-F), azido (-N₃), amino (-NH₂), hidroxilo (-OH), alquilo (C₁₋₃) (C₁₋₃-), alcoxilo (C₁₋₃) (C₁₋₃ O-), mercapto (-SH) y Alquiltio (C₁₋₃) (C₁₋₃S-);

V es seleccionado del grupo que consiste de $-OT'$, hidrógeno $(-H)$, fluor $(-F)$ y cloro $(-Cl)$, en donde T' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno $(-H)$, metilo $(-CH_3)$, alquil (C_{1-16}) carbonilo $(alquil(C_{1-16})-C(=O)-)$, alquenil (C_{2-18}) carbonilo $(alquenil(C_{2-18})-C(=O)-)$, alcoxi (C_{1-10}) carbonilo $(alquil(C_{1-10})-O-C(=O)-)$, cicloalquil (C_{3-6}) carbonilo $(cicloalquil(C_{3-6})-C(=O)-)$, cicloalquiloxy (C_{3-6}) carbonilo $(cicloalquil(C_{3-6})-O-C(=O)-)$;

T'' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno $(-H)$, metilo $(-CH_3)$, alquil (C_{1-16}) carbonilo $(alquil(C_{1-16})-C(=C)-)$, alquenil (C_{2-18}) carbonilo $(alquenil(C_{2-18})-C(=I)-)$, alquiloxy (C_{1-10}) carbonilo $(alquil(C_{1-10})-O-C(=O)-)$, cicloalquil (C_{3-6}) carbonilo $(cicloalquil(C_{3-6})-C(=O)-)$, cicloalquiloxy (C_{3-6}) carbonilo $(cicloalquil(C_{3-6})-O-C(=O)-)$;

n es 0 ó 1. en donde

cuando n es 1, X es $=O$, y

cuando n es 0, un enlace doble existe entre la posición 3 y la posición 4 y X es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo (C_{1-6}) y NR_5R_6 , en donde cada una de R_5 y R_6 es seleccionado independiente entre H y alquilo (C_{1-6}) ;

Z es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo (C_{1-6}) y NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es seleccionado independientemente entre H y alquilo (C_{1-6}) ;

Y es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, I, alquilo (C_{1-6}) , alquinilo (C_{2-9}) y NR_5R_6 , en donde cada uno de

8

R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo (C₁₋₆);

Q es seleccionado del grupo que consiste de O, S y CR₇ R₈, en donde R₇ y R₈ son seleccionados independientemente entre H y alquilo (C₁₋₆);

Cada uno de R₁ y R₂ es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo (C₁₋₂₀), alqueno (C₂₋₂₀), alcoxi (C₁₋₂₀) , alcoxi (C₁₋₂₀) alquilo (C₁₋₂₀), alcoxi (C₁₋₂₀) arilo (C₆₋₃₀), alqueno (C₂₋₂₀), cicloalquilo (C₃₋₂₀), ariloxilo (C₆₋₃₀), heterociclilo (C₅₋₂₀), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido; y

Cada una de R₃ y R₄ es independientemente seleccionado de H, y el grupo que consiste de alquilo (C₁₋₂₀), alqueno (C₂₋₂₀), alcoxi (C₁₋₂₀) , alcoxi (C₁₋₂₀) alquilo (C₁₋₂₀), alcoxi (C₁₋₂₀) arilo (C₆₋₃₀), alqueno (C₂₋₂₀), cicloalquil (C₃₋₂₀) ariloxilo (C₆₋₃₀), heterociclilo (C₅₋₂₀), cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido, preferiblemente R₃ es alquilo, más preferiblemente R₃ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo , 2-propilo , n-propilo, ciclohexilo, 2-butilo y bencilo; Con la condición que R₁ y R₄ pueden juntos comprender una cadena -(CH₂)₃-alquilenos;

Y sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de estos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se suministra un compuesto de formula I para ser usado en un método de tratamiento, adecuadamente en la profilaxis o tratamiento de

una infección viral, más adecuadamente en la profilaxis o tratamiento del virus de la hepatitis C.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral, preferiblemente un medicamento para la profilaxis o tratamiento del virus de la hepatitis C.

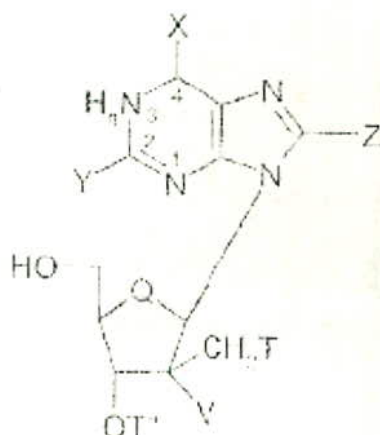
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un método de profilaxis o tratamiento de una infección viral, particularmente el virus de la hepatitis C, que comprende la administración a un paciente, adecuadamente un homo sapiens, que requiere tal tratamiento una dosis efectiva de un compuesto de formula I.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

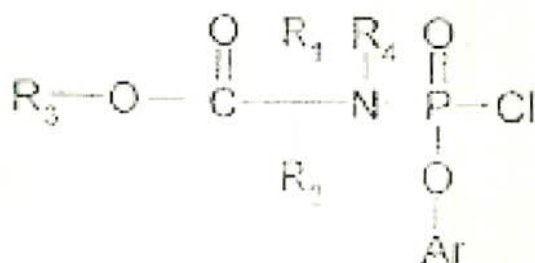
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula I con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra un proceso para preparación de un compuesto de

fórmula I , el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV:



en donde Ar, T, V, T' , n, X, Y, Z, Q, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado establecido anteriormente con respecto a la fórmula I.

Debe entenderse que la presente invención se extiende a Intermedios metabólicos de los compuestos de fórmula I, en Donde Ar es H y R₃ es H ó R₃ es según su definición anterior. Se puede apreciar que teniendo en cuenta los compuestos definidos arriba con respecto a las fórmulas I y III, un

M

compuestos en donde n es 1 y X es =O es la forma ceto tautomérica de un compuesto enol de otra manera equivalente en donde n es 1 y X es OH.

La presente invención particularmente incluye guanina como la parte base en donde n es 1, X es =O, Y es NH₂ y no existe ningún enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, es decir entre el átomo del anillo de carbono que lleva el =O y el átomo de nitrógeno del anillo adyacente.

Los compuestos que forman parte de la presente invención sorprendentemente muestran actividad antiviral mejorada. En particular, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen una potencia mejorada con respecto al virus de la hepatitis C.

La potencia antiviral mejorada de los compuestos de la presente invención se cree que se daba a la presencia en la molécula de la fórmula Y de la combinación de la entidad multianillo fundida para el Ar en la parte fosforamidato y el grupo metileno (-CH₂-) en la posición β-2' en la parte glucósido, con T, V y T'' según se estableció arriba.

Por arilo (C₉₋₃₀) se quiere decir una entidad aromática que comprende 9 a 30 átomos de carbono en el anillo en un formato arilo. Por heteroarilo (C₆₋₃₀) se quiere decir una entidad aromática que comprende 6 a 30 átomos de carbono en el anillo en un formato arilo, con por lo menos un anillo arilo que contiene un átomo hetero en el anillo.

Adecuadamente, Ar puede comprender dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillo aromáticos fusionados. Preferiblemente, Ar comprende una entidad arilo en la forma de dos ó tres anillos aromáticos fusionado. Más preferiblemente, Ar es una entidad aromáticas de dos anillos fusionados seleccionados entre arilo (C_{9-20}) y heteroarilo (C_{6-20}). Cuando Ar es heteroarilo, adecuadamente 1 a 12 heteroátomos están dentro de los anillos arilo y adecuadamente se seleccionan, independientemente, entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 4 átomos de oxígeno y 1 a 4 átomos de azufre. Preferiblemente, los heteroátomos incluyen nitrógeno. Los átomos y/o heteroátomos de carbono disponibles en el sistema de anillo arilo ó heteroarilo de Ar pueden ser sustituidos en el anillo con uno ó más sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo Ar. Preferiblemente Ar no es sustituido. Adecuadamente, Ar es naftilo ($C_{10}H_7$) ó quinolilo (C_9H_6N), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido.

Más adecuadamente, Ar es naftilo. La entidad naftilo está enlazada preferiblemente a la entidad O-P en la posición 1 ó α en el grupo naftilo, es decir en un átomo C adyacente al enlace fisionado entre los dos anillos en el grupo naftilo.

Cualquier sustituyente opcional está presente preferiblemente en la posición 4. Preferiblemente Ar es 1-naftilo no sustituido.

Cuando Ar es quinolilo, está preferiblemente ligado a la entidad O-P en la posición 4 en la grupo quinolilo, es decir en el mismo anillo que contiene el heteroátomo N, dicho N está numerado como posición 1. Cualquier sustituyente presente está preferiblemente en la posición 6, es decir en el anillo que no contiene el heteroátomo N, dicho N está numerado en la posición 1.

Preferiblemente T es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), metilo (CH_3 -) y estilo (C_2H_5 -).

Preferiblemente V se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), y OT' , en donde T' es hidrógeno (H-) ó metilo (CH_3 -).

Preferiblemente T'' es hidrógeno (H-).

Una combinación preferida de T, V y T'' es $\text{T}=\text{H}$, $\text{V}=\text{OH}$ y $\text{T}''=\text{H}$. La combinación de las entidades preferidas mencionadas antes Para Ar con $\text{T}=\text{H}$, $\text{V}=\text{OH}$ y $\text{T}''=\text{H}$ es la especialmente preferida.

Preferiblemente n es 1 y X es $=O$. más preferiblemente n es 1, X es $=O$ y Y es NH_2 y la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9. Cuando Z es H , la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9 no sustituida. Cuando Z no es H , la parte de nucleósido base corresponde guanina enlazada en 9, sustituida en 8.

Alternativamente, preferiblemente n es 0 y X es seleccionado del grupo que consiste de NH_2 , F , Cl y NR_5R_6 en donde uno entre R_5 y R_6 es H y uno entre R_5 y R_6 es alquilo (C_{1-6}). Cuando n es 0, X es NH_2 , Y es H y Z es H , la parte base del nucleósido corresponde a adenina ligada en 9.

Preferiblemente, Y es seleccionado del grupo que consiste de H , F , Cl , NH_2 y NR_5R_6 en donde una entre R_5 y R_6 es H y uno entre R_5 y R_6 es alquilo (C_{1-6}).

Preferiblemente, Z es seleccionado del grupo que consiste de H , F y Cl .

Preferiblemente, Q es O .

Preferiblemente, R_3 es alquilo, ciclohexilo ($C_6H_{11}-$) bencilo ($C_6H_5CH_2-$), más preferiblemente, R_3 es seleccionado del grupo que consiste de metilo ($-CH_3$), etilo (CH_3CH_2-), 2-propilo ($(CH_3)_2CH-$), n-propilo ($CH_3-CH_2-CH_2-$), ciclohexilo ($C_6H_{11}-$), 2-butilo ($((CH_3)C(H)CCH_2CH_3)-$) y bencilo ($C_6H_5CH_2-$), aún más preferiblemente R_3 es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo y bencilo, aún

más preferiblemente R_3 , es seleccionado del grupo que consiste de etilo y bencilo.

Preferiblemente, R_4 es H o, junto con R_1 , comprende $-(CH_2)_3$ de modo que se suministra un grupo correspondiente a prolina.

Preferiblemente, R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, 2-propilo ($(CH_3)_2CH-$), bencilo ($C_6H_5CH_2-$) y $-CH_2$ isopropilo ($(CH_3)_2C(H)-CH_2-$) ó se seleccionan de modo que correspondan a las cadenas laterales de un aminoácido natural.

Preferiblemente, uno entre R_1 y R_2 es metilo ($-CH_3$) y uno entre R_1 y R_2 tiene una quiralidad L como en una alanina natural.

Los compuestos preferidos tienen en combinación las identidades preferidas para Ar, T, V, T', T'', X, Y, Z, Q, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 como se establecieron anteriormente.

Los compuestos particularmente preferidos tienen:

$N=1$, $X = =$, $Y = NH_2$, $Z = H$, $Q = O$, $T = H$, $V = OH$ y $T'' = H$ y son por lo tanto derivados de guanina; y

$n = 0$, $X = NH_2$, $Y = Z = H$, $Q = O$, $T = H$, $V = OH$ y $T'' = H$ y son por lo tanto derivados de adenina.

Cada uno de los compuestos particularmente preferidos establecidos aquí arriba y por lo tanto derivados de guanina ó adenina es especialmente preferido cuando cada uno de Ar, R₁, R₂, R₃ y R₄ tiene las identidades establecidas arriba, y es especialmente preferido cuando Ar es 1-naftilo y R₃ es bencilo ó etilo.

Los compuestos particularmente preferidos se describen en los Ejemplos 2, 3, 4, 6, 7, 8 y 11 y se dan en la Table II adelante.

El centro fosforoso en los compuestos de fórmula I pueden ser un diaesteroisómero R_p ó S_p ó puede ser una mezcla de diaesteroisómeros R_p ó S_p. Preferiblemente es un diaesteroisómero puro. Adecuadamente el diaesteroisómero más activo es el escogido.

Adecuadamente, las sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son ésteres o amidas en 3' -OH de la parte glucósido del grupo nucleósido.

Preferiblemente el proceso para preparar el compuesto de Fórmula I incluye la etapa de proteger grupos libres de OH, diferentes a 5' en la parte glucósido del grupo nucleósido.

El clorhidrato de fósforo puede ser preparado a partir de un diclorhidrato de ariloxilo y un derivado de aminoácido adecuadamente protegido. Alternativamente, la química del

fosfato puede ser usada con agentes de condensación adecuados.

Cada uno de Ar, R₁, R₂, R₃ y R₄ puede ser sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco ó más sustituyentes independiente seleccionados del grupo que comprende partes de donación de electrón y retiro de electrón.

Los sustituyentes en Ar son adecuadamente seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxilo (OH-), acilo (R'C(=O)-), aciloxilo (R'C(=O)O-), nitro (NO₂), amino (-NH₂), -SO₃H, -SH, R'S-, en donde R' es seleccionado independientemente del mismo grupo establecido anteriormente como R₁; Carboxilio (-COOH), ésteres (C₁₋₆), aldehído (C₁₋₆), ciano (-CN), alquil (C₁₋₆) amino, dialquil (C₁₋₆) amino, tiol, cloro, bromo, fluor, yodo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alcóxido (C₁₋₆) alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) arilo (C₅₋₁₀), cicloalquilo (C₅₋₇), cicloalquil (C₅₋₁₁) alquilo (C₁₋₆), cicloalquinilo (C₅₋₇), cicloalquinilo (C₅₋₇), aril (C₅₋₁₁) alquilo (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆) arilo (C₅₋₁₁), arilo (C₅₋₁₁), fluoroalquilo (C₁₋₆) y fluoroalquenilo (C₂₋₆). Cada sustituyente puede ser sustituido por cualquier otro sustituyente.

Los sustituyentes en R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo (OH-), acilo (R'C(=O)-), aciloxilo (R'C(=O)O-), nitro (NO₂), amino (-NH₂), -SO₃H, -SH, -SR', en donde R' es seleccionado independientemente del mismo grupo establecido anteriormente como R₁, Carboxilio (-COOH), ésteres (C₁₋₆), aldehído (C₁₋₆),

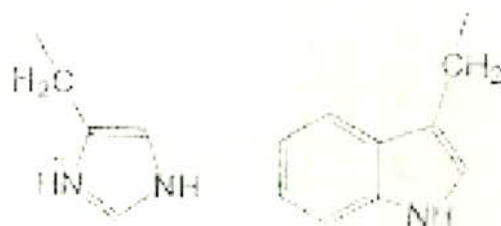
ciano (-CN), alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, tiol, cloro, bromo, fluor, yodo, cicloalquilo (C₅₋₇), cicloalquenilo(C₅₋₇), cicloalquinilo(C₅₋₇), arilo(C₅₋₁₁), arilo(C₅₋₁₁)alquilo(C₁₋₆), heterociclilo(C₅₋₂₀). Cada sustituyente puede ser sustituido por cualquier otro sustituyente.

R₁ y R₂ son adecuada e independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilio(C₁₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀), alcoxi(C₂₋₁₀)alquilo (C₁₋₁₀), alcoxi(C₁₋₁₀)arilo(C₆₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₂₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), cicloalquinilo(C₄₋₂₀) y heterociclilo(C₅₋₁₀).

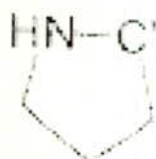
R₁ y R₂ son adecuada e independientemente seleccionados de las cadenas laterales de aminoácidos naturales o sintéticos.

R₁ y/o R₂ son preferiblemente una cadena lateral de un aminoácido natural seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparaginas, glutamina, cisteína y metionina. Específicamente, R₁ y/o R₂ son seleccionado preferiblemente de H, CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂.

CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂Ph, -CH₂Ph-OH, -CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)(OH), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₃⁺, -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CH₂C(O)O-, -CH₂CH₂C(O)O-, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂.



y en donde R₁ y R₄ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene la estructura



R₃ y R₄ son adecuada e independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alcoxi(C₁₋₁₀), alcoxi(C₁₋₁₀)alquilo(C₁₋₁₀), alcoxi(C₁₋₁₀)arilo(C₆₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₂₀), cicloalqueno(C₃₋₁₀), cicloalquinilo(C₄₋₂₀) y heterociclilo(C₅₋₂₀).

R₃ es adecuadamente seleccionado del grupo que consiste de H, alquilo(C₁₋₁₈), cicloalquilo(C₃₋₂₀) y bencilo.

R₄ es seleccionado adecuadamente del grupo que consiste de H, alquilo(C₁₋₁₈), cicloalquilo(C₃₋₂₀) y heterociclilo(C₅₋₂₀), R₄ es seleccionado adecuada y particularmente del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo.

En una modalidad preferida, R_1 y R_2 son metilo o están enlazados para formar un anillo cerrado heterocíclico ó carbocíclico de 5 miembros, por ejemplo, como está presente en la prolina.

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidracarburo monovalente cíclico ó acíclico saturado, recto ó ramificado, que tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicando, un grupo alquilo acíclico preferiblemente tiene entre 1 y 20, más preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico preferiblemente tiene 3 a 20, preferiblemente 3 a 10, más preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno, dos tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo ya establecido arriba con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 . Como ejemplos ilustrativos, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y dodecilo.

Como se usa aquí, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico ó acíclico insaturado, recto ó ramificado, que tiene uno ó más enlaces dobles $C=C$ y tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicado, un grupo alquenilo acíclico preferiblemente tiene entre 2 a 20, más preferiblemente 2 a 6, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y un grupo alquenilo cíclico preferiblemente tiene 4 a 20, más preferiblemente 4 a 6), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes independiente seleccionados del grupo ya establecido arriba con

21

respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 . Como ejemplos no limitativos, los grupos alquenoilo adecuados incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo, octilo, nonilo, nonilo y dodecilo.

Como se usa aquí, el término "alquinoilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico ó acíclico insaturado, recto ó ramificado, que tiene uno ó más enlaces triples dobles $C=C$ y tiene el número de átomos de carbono según se indicó antes (ó si no está indicado, un grupo alquinoilo acíclico preferiblemente tiene entre 2 a 20, más preferiblemente 2 a 6, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y un grupo alquinoilo cíclico preferiblemente tiene 7 a 20, preferiblemente 8 a 20), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo ya establecido arriba con respecto a los sustituyentes que puedan estar presentes en R_1 , R_2 , R_3 y R_4 .

Como se usa aquí, el término "alcoxilo" o el término "alquiloxilo" se refiere al grupo alquil-O-, en donde la parte alquilo es según se definió arriba y en donde la parte alquilo puede estar sustituida opcionalmente por uno, dos, tres ó más sustituyentes según se estableció antes para el alquilo. Como ejemplos no limitativos, los grupos alcoxilo adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, tert-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexoxilo y 1,2-dimetilbuxilo. El término "cicloalquiloxilo" se refiere al grupo ciclicalquilo-O-, en donde ciclicalquilo es según se definió anteriormente y en donde la parte ciclicalquilo puede ser

opcionalmente sustituida por una, dos, tres ó más sustituyentes según se estableció para el alquilo.

Como se usa aquí, el término "ariloxilo" se refiere al grupo aril-O-, en donde arilo es según se definió más adelante y donde la parte arilo puede estar opcionalmente sustituida por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto al grupo Ar.

Como se usa aquí, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente alcoxilo. El ligado es mediante el grupo alquilo. La parte alquilo y la parte alcoxilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de alquilo y alcoxilo, respectivamente. Las partes alquilo y alcoxilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a la definición de alquilo.

Como se usa aquí, el término "alcoxiarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alcoxilo. El ligado es mediante el grupo arilo. La parte arilo y la parte alcoxilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de arilo y alcoxilo, respectivamente. Las partes arilo y alcoxilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a las definiciones de alcoxilo y arilo, respectivamente.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alquilo cíclico. El ligado

es mediante el grupo arilo. La parte cicloalquilo y la parte arilo son como se definió aquí con respecto a las definiciones de cicloalquilo y arilo, respectivamente. Las partes cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidas por uno, dos, tres ó más sustituyentes como es estableció antes con respecto a las definiciones de alquilo y arilo.

Excepto si se establece de otra forma con respecto a la definición de "Ar", como se usa aquí el término "arilo" se refiere a un radicar carbocíclico aromático monovalente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillos, preferiblemente uno, dos, tres anillos, los cuales pueden ser fundidos ó bicíclicos. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres ó más sustituyentes como se estableció antes con respecto a los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Ar. Los grupos arilo preferidos son: un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono; un sistema de anillo átomos de carbono; o un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Los grupos sustituyentes preferidos son seleccionados independientemente de hidroxilo (-OH), acilo ($R'-C(=O)-$), aciloxilo ($R'-C(=O)-O-$), nitro (-NO₂), amino (-NH₂), -SO₃H, -SH, -SR', en donde R' es seleccionado independientemente de los mismos grupos que R₁; carboxilo (-COOH), ciano (-CN), alquil (C₁₋₆)amino, dialquil (C₁₋₆) amino, tiol, cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa aquí, el término "heterociclolo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico saturado ó parcialmente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco ó seis anillos, preferiblemente uno, dos ó tres anillos, los cuales pueden ser fusionados o bicíclicos, y tienen dentro del anillo ó anillos por los menos un miembro seleccionados del grupo que consiste de N, O y S. El prefijo "C₅₋₂₀" ó "C₅₋₁₀" usado junto con el término heterociclilo significan, respectivamente, un sistema de anillo con cinco a veinte ó cinco a diez miembros por lo menos uno de los cuales miembros se selecciona del grupo que consiste de N, O y S. Los sistemas heterocíclicos preferidos son: un sistema de anillo monocíclico que tiene cinco miembros de los cuales por lo menos un miembro es N, O ó S y que contiene opcionalmente un átomo O adicional ó uno, dos ó tres átomos N adicionalmente; un anillo monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos ó tres miembros son átomos N; un sistema de anillo bicíclico que tiene nueve miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo N, O ó S y que opcionalmente contiene uno, dos ó tres átomos N adicionales; o un sistema de anillo bicíclico que tiene diez miembros de los cuales uno, dos ó tres miembros son átomos N. Ejemplos incluyen, sin limitación, pirrolinilo, pirrodilinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo ó piperazinilo.

Los átomos de carbono y/ó heteroátomos disponibles de los sistemas de anillo "heterocíclico" descritos arriba pueden ser sustituidos en el anillo con uno ó más heteroátomos. Cuando el (los) anillo(S) es (son) sustituidos (s) con uno ó más

heteroátomos, los sustituyentes heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno, azufre y halógeno (F, Cl, Br e I). Cuando el (los) anillo(s) es (son) sustituido(S) con uno ó más heteroátomos, preferiblemente hay 1,2,3 ó 4 heteroátomos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y /ó halógeno. Los grupos sustituyentes preferidos son independientemente seleccionados de los mismos grupos de R; carboxilo, ciano, alquil (C_{1-6}) amino, dialquil (C_{1-6}) amino, tiol, cloro, bromo, fluor y yodo.

El proceso se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado.

Los solventes adecuados incluyen solventes de hidrocarburos tales como benceno y tolueno; solventes tipo éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, difenil éter, anisol y dimetoxibenceno; solventes de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; solventes tipo cetona tales acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona; solventes tipo alcohol tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butyl alcohol y tert-butyl alcohol; solventes tipo nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo; solventes tipo ester tales como acetato de atilo y acetato de butilo; solventes tipo carbonato tales como carbonato de etileno y carbonato de propileno; y similares. Estos pueden ser usados solos ó dos ó más de ellos pueden ser usados en mezcla.

Preferiblemente se usa un solvente inerte en el proceso de la presente invención. El término "solvente inerte" significa un

solvente inerte bajo las condicionales de la reacción que se describe en conjunto con este incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno (ó diclorometano), dietil éter, acetato de etilo, acetona, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, Pert-butanol, diaxano, piridina, y similares. El tetrahidrofurano es particularmente preferido.

Preferiblemente el proceso de la presente invención se lleva a cabo bajo condiciones sustancialmente secas.

Como se usa aquí, el término "estereoisómero" define todos los compuestos posibles hechos de los mismos átomos ligados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de la presente invención pueden poseer.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen por lo menos un centro quiral, estos pueden de acuerdo a lo anterior existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos ó más centro quirales, estos pueden adicionalmente existir como diastereómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden ser preparados en forma estereoquímicamente mezclada o los enantiómeros individuales pueden ser preparados mediante técnicas estándar conocidas por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, por

síntesis o resolución anantioespecífica, formación de pares de diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también ser resueltos usando una columna HPLA quiral. También se entiende que todos estos isómeros y mezclas de ellos se encuentran abarcados por el alcance de la presente invención. Más aún, debería notarse que el centro fosfato es quiral en los compuestos de la presente invención y los compuestos pueden existir como diastereómeros Rp y Sp. Preferiblemente el compuesto es un solo isómero sustancialmente puro. Puede haber una mezcla de diastereómeros Rp y Sp 1:1. Alternativamente, puede haber proporciones de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:50 ó 1:100 de diastereómeros Rp y Sp o viceversa.

El término "solvato" significa un compuesto como se definió aquí, ó una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de estructuras (I) ó (II), en donde las moléculas de un solvente adecuado se incorporan en la red del cristal. Un solvente adecuado es tolerable fisiológicamente en la dosis administrada. Ejemplos de solventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el solvente es agua, la molécula se llama hidrato.

Los compuestos de la presente invención pueden también estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. LA FDA aprobó las formas de sales farmacéuticamente aceptables (Ref. Internacional J.Pharm. 1986, 33, 201-217; J

Pharm.Sci., Ene, 66(1)) que incluyen sales ácidas/aniónicas ó básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitadas a acetato, bencenosulfonato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, adetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidricloruro, adetato, adisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactatom , maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato , pamoato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succionato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro.

Las sales básicas/catiónicas, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenediomina, litio, magnesio, potasio, procaina, sodio y cinc.

La presente invención tiene dentro de su alcance prodrogas de los compuestos de esta invención. En general, tales prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos que son rápidamente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios desórdenes descritos con el compuestos específicamente divulgado ó con un compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo

después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodrogas adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bungeard, Elsevier, 1985.

Derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables en los cuales uno ó más grupos hidroxilo son esterificados en la forma de un éster farmacéuticamente aceptables son particularmente ésteres de prodrogas que pueden ser convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en los compuestos e la presente invención que tienen grupos hidroxilo libres. Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas de una manera convencional usando ó más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser fabricadas de una manera conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, lixiviación, emulsificación, encapsulación, inmovilización ó liofilización. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida.

El compuesto que tiene la fórmula I ó una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser administrado a un paciente, en el cual puede ser homo sapiens ó un animal, por cualquier medio adecuado.

Los medicamentos empleados en la presente invención pueden ser administrados mediante rutas oral ó parenteral, incluyendo administrados intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, por vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

Para la administración oral, los compuestos de la invención en general estarán provistos en forma de tabletas ó cápsulas, como polvos ó gránulos, ó como una solución acuosa ó suspensión.

Las tabletas para uso oral pueden incluir al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes de aglomeración, agentes lubricantes, agentes edulcolorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y preservativos. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son adecuados como agentes de desintegración. Los agentes de aglomeración pueden incluir almidón y gelatina, mientras que los agentes de lubricación, si están presentes, serán en general estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo ó diestearato de gliserilo para retardar la absorción en el tacto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo es mezclado con agua ó un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida ó aceite de oliva.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como supositorios con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla, cocoa o un salicilato.

las formulaciones para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas ó formulaciones para rociado que contienen además del ingrediente activo portadores que son apropiados como se conoce en la técnica.

Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso , los compuestos de la invención en general está provistos en soluciones o suspensiones acuosas estériles, amortiguadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente de humectación tal como lecitina. Los preservativos adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y de n-propilo.

Los compuestos de la invención pueden igualmente presentarse como formulaciones de liposomas.

En general una dosis adecuada estará en el rango entre 0,1 a 300 mg por kilogramo de peso de cuerpo del receptor por día. Una dosis más baja preferida es 0,5 mg por kilogramo de peso

del cuerpo del receptor por día, una dosis más baja y más preferida es 1 mg por kilogramo de peso de cuerpo del receptor por día. Una dosis adecuada preferiblemente está en el rango entre 1 a 50 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día, y más preferiblemente en el rango entre 1 a 10 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente como dos, tres, cuatro, cinco ó seis ó más subdosis administradas a intervalos apropiados durante el día. Estas subdosis pueden ser administradas en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan entre 10 a 1500mg, preferiblemente 20 a 1000 mg, y más preferiblemente 50 a 700 mg de ingredientes activo por forma unitaria de dosificación.

Ejemplos

Las modalidades de la presente invención serán descritas ahora de manera ilustrativa solamente con respecto a los siguientes ejemplos.

Los compuestos objetivos fueron preparados mediante hacer reaccionar el nucleósido apropiado, ó su precursor modificado, con el fosforoclorhidrato requerido. Los reactivos fueron preparados usando métodos publicados a partir de fosforoclorhidrato de arilo con hidroclouros de ester de aminoácidos. Se dan varios ejemplos.

Procedimiento estándar C2: Preparación de fosforamidatos de 2', 3'-ciclopentilidin-nucleósido modificado.

t BuMgCl (2,0 moles equivalentes) y 2', 3'-ciclopentilideno, 4'-ácido-citidina (1,0 mol equivalente) fueron disueltos en tetrahidrofurano seco (THF) (31 moles equivalentes) y se agitó durante 15 minutos. Entonces se agregó gota a gota una solución al 1M del fosforoclorhidrato apropiado (2,0 moles equivalentes) en THF seco, y se agitó durante la noche. Una solución saturada de NH_4Cl fue agregada y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido amarillo que fue luego purificado.

Procedimiento estándar C3: Preparación de fosforamidatos de nucleósido modificado.

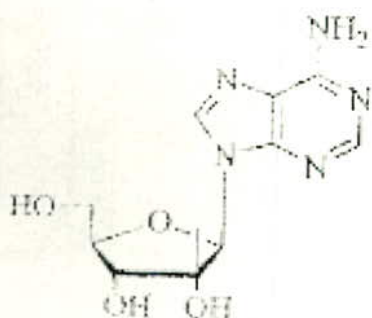
Fosforamidatos 2',3'-ciclopentilideno de nucleósido modificado fueron disueltos en una solución de ácido fórmico al 80% en agua durante 4 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido blanco que fue luego purificado.

Procedimiento estándar C4: Preparación de fosforamidatos de nucleósido modificado.

Fosforamidatos 2', 3'-isopropilideno de nucleósido modificado fueron disueltos en una solución de ácidos acético al 60% en agua a 90°C durante la noche. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar un sólido blanco que fue luego purificado.

Ejemplo 1

Síntesis de β -2'-metil-adenosina (CHCl₃)



N6-tert-butanoil- β -2',3',5'-tribenzoil-adenosina (400 mg, 0,590 mmoles) fue agregado a una solución de MeOH saturada de amoníaco, y se revolvió a temperatura ambiente. Después de 12 horas el solvente fue removido y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía de columna en gradiente iniciando con una mezcla de CHCl₃ /MeOH 9:1 luego 8:2. El producto puro fue obtenido como un sólido blanco (120 mg, 0,427 mmoles, 72%).

δ_H (d_6 -DMSO) : 8,47 (1H, s, H8-adenosina), 8,15 (1H, s, H2 - adenosine) , 7,30 (1H, s, NH₂6-adenosina), 5,95 (1H, s, H1'- adenosine), 5,25-5, 21 (3H, s, OH5-adenosina,OH3-adenosine, OH2'-adenosina), 4,12-4,05 (1H, d, H3'-adenosina, $J=8,6$ Hz), 3,91 (1H, m, H4'- adenosina), 3,84 (1H, m, H5'- adenosina), 3,70 (1H, s, H5'- adenosina), 0,77 (3H, s, CH₃2'- adenosina);

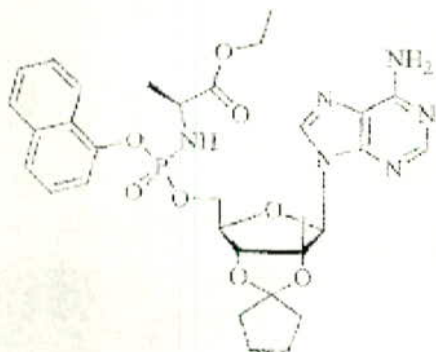
δ_H (d_6 -DMSO) : 156,02 (1C, C6 -adenosina), 152,53 (1C,C2- adenosina), 149,01 (1C, C4 -adenosina), 138,68 (1C,C8- adenosina), 118,67 (1C, C5 -adenosina), 90,78 (1C,C1'- adenosina), 82,52 (1C, C4' -adenosina), 78,46 (1C,C2'- adenosina), 71,53 (1C, C3' -adenosina), 59,47 (1C,C5'- adenosina), 19,83 (1C, CH₃-2' -adenosina), Anal.Calc. para

C₁₁H₁₅N₅O₄: C 46,97% , H 5,38%, N 24,90% . Se encontró: C 46,67%,

H 5,22%, N 24,20%.

Ejemplo 2

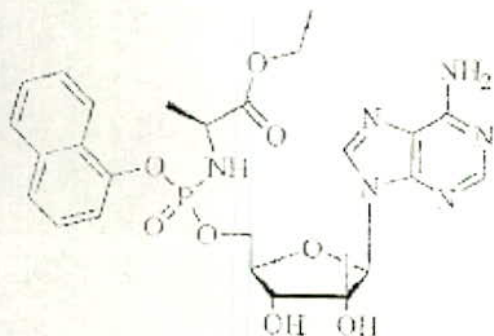
Síntesis de 5'-O-[fenil(etoxil-L- alaninil)]fosfato de 2',3'-O,O
-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3',-ciclopentilidín-β-2'-metil-adenosina (60 mg, 0,172 mmoles), $t\text{BuMgCl}$ (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles) y fosforoclorhidrato de α-naftil(etoxil-L-alaninil) (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles). El producto puro obtenido era un sólido blanco (30 mg, 0,046 mmoles, 26%).

δ_P (d_4 -CH₃OH) : 4,31, 4,26; δ_H (d_4 -CH₃OH): 8,19 (1H, s, H2 - adenosina), 8,10 (1H, s, H8-adenosina), 7,88 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,57-7,52 (4H, m, CH, -naftilo), 7,45-7,43 (1H, m, CH-naftilo), 6,26 (1H, m, H1'-adenosina), 4,56-4,42 (4H, m, H4'-adenosina, H3'-adenosina, 2 H5'-adenosina), 4,08 (3H, m, CH_α, CH₂-etilo), 2,21-2,09 (2H- m, CH₂- alanina, J=6,09 Hz), 1,25 (3H, m, CH₃-etilo), 0,95 (3H, s, CH₃2'- adenosina) .

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(etoxil -L- alaninil)] fosfato de β -2'-metil-adenosina (CHC2)



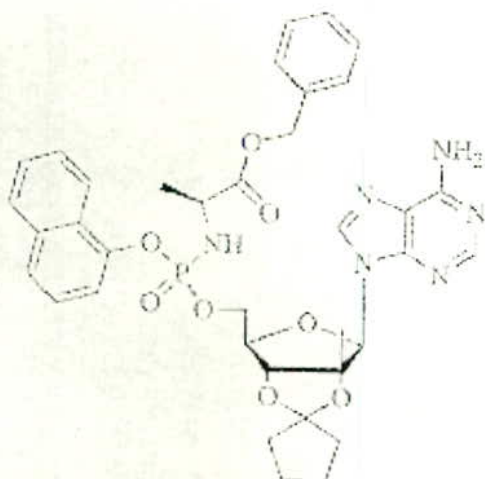
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a Partir de 5'-O-[α -naftil(etoxil-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O,O-ciclopentilidin- β -2'-metil-adenosina (30 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (4mg, 0,007 mmoles, 19%).

δ_P - (d_4 - CH_3OH): 4,23, 4,20; δ_H (d_4 - CH_3OH): 8,24-8,19 (3H, m, H2-Adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7,90 (1H, m, CH-naftilo), 7,63 (1H, CH-naftilo), 7,53 (4H, m,CH-naftilo), 7,41 (1H, m, Ch-naftilo, 6,12 (1H, d, H1'-adenosina, $J=2,1$ Hz), 4,61-4, 59 (2H, d, H3'-adenosina, H4'adenosina), 4,30 (1H, m, H5'- adenosina), 4,02-3,99 (3H, m, CH_α , CH_2 -etilo), 1,37 (3H, m, CH_3 .-alanina), 1,27 (3H, m, CH_3 -etilo), 0,95 (3H, s, CH_3 -2'-adenosina).

MS (ES) m/e: 609,2 (MNa^+ , 100%);Masa precisa; $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_8\text{NaP}$ requerido 609,1846, encontrado 609,1839.

Ejemplo 3

Síntesis de 5'-O- [fenil (benzoxi -L- alaninil)] fosfato de
2'-3'-O, O-ciclopentilidín -β-2'-metil-adenosina

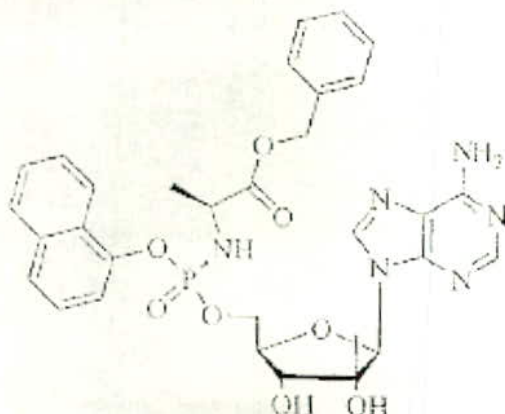


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3',-O,O-ciclopentilidín -β-2'-metil-adenosina (40 mg, 0,115 mmoles), t BuMgCl (0,35 ml, solución al 1M en THF 0,345 mmoles) y fosfoclorhidrato de α-naftil (benzoxi-L-alaninil) (0,35 ml de solución al 1M en THF, 0,345 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) El producto puro obtenido era el sólido blanco (20 mg, 0,028 mmoles, 24%).

$\delta_P(d_4-\text{CH}_3\text{OH})$: 4,34, 4,18; $\delta_H(d_4-\text{CH}_3\text{OH})$: 8,50 (1H, s, H2-adenosina), 8,17, (1H, s, H8-adenosina), 7,90 (1H, m, CH-naftilo), 7,71 (1H, m, CH-naftilo), 7,69 (1H, CH-bencilo), 7,55-7,50 (3H, m, CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 7,42-7,27 (6H, m, 4 CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 6,25 (1H, d, H1ñ -adenosina), 5,10 (2H, s, CH_2 - bencilo), 4,61 (1H, m, H3'-adenosina), 4,41 (1H, m, H4'-adenosina), 4,15 (1H, m, $\text{CH}\alpha$), 3,95 (1H, m, H5'-adenosina, $J=12,2$ Hz), 3,85 (1H, m, h'-adenosina, $J=12,2$ Hz), 2,12-2,03 (2H, m, CH_2 -ciclopentil), 1,79-1,72 (6H, m, 3

CH₂-ciclopentil), 1,37 (3H, d , CH₃-alanina, J=6,9 Hz), 0,89(3H, s, CH₃-2'- adenosine).

Síntesis de 5'-O-[α-naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de β-2'-metil- adenosina (CHC3)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a partir de 5'-O- [α-naftil (benzoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O, O-ciclopentilidin-β-2'-metil-adenosina (30 mg, 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (5 mg, 0,008 mmoles, 21%).

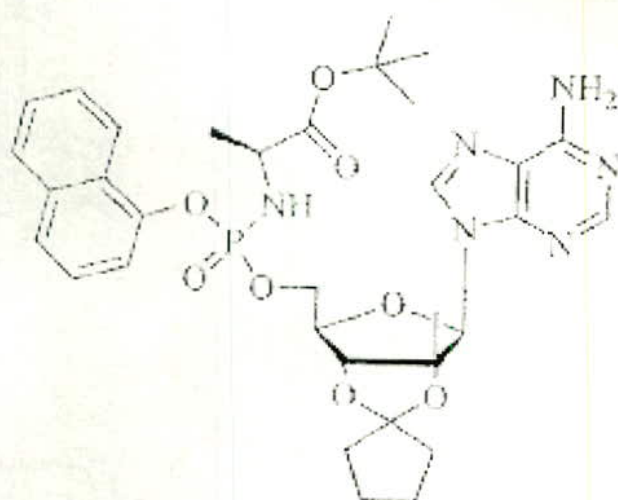
δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,25 4,14: δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,04-7,95 (3H, m, H2-adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7,32-7,32 (3H, m, CH-naftilo), 7,48 (1H, m, CH-naftilo), 7,32-7,23 (3H, m, CH-naftilo, 2 CH.bencilo), 7,16 (1H, m, CH-naftilo), 7,05 (6H, m, 3 CH-naftilo, 3 CH-bencilo), 5,88 (1H, d, H1'-adenosina, J=2,9 Hz), 4,85-4,65 (2H, m, CH2-bencilo), 4,37-4,35 (2H, d, H3'-adenosina, H4'-adenosina), 4,06 (2H, m, H5'-adenosina),

3,88-3,83 (1H, m, CH α), 1,35 (3H, m, CH₃-alanina), 0,88 (3H, s, CH₃-2'adenosina).

MS (ES) m/e:671,2 (Mna⁺, 100%) ; Masa precisa: C₃₁H₃₃N₆O₈NaP requerido 671,1990, encontrado 671,1995.

Ejemplo 4

Sintesis de 5'-O-[fenil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de 2'-3'-O,O-ciclopentilidin- β -2'-metil-adenosina

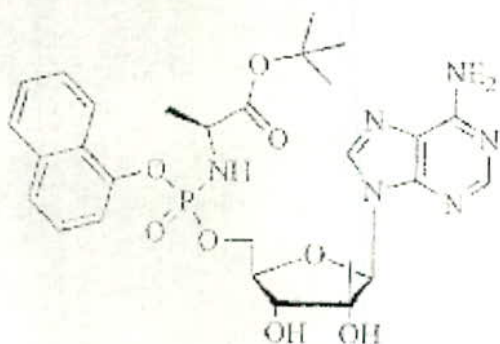


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2', 3'-ciclopentilidin -B- 2'- metil-adenosina (60 mg , 0,172 mmoles), ^tBuMgCl (0,51 ml, solución al 1M en THF, 0,51 mmoles) y fosdoclorhidrato de α -naftil (pert-butoxi-L-alaninil) (0,5 ml, solución al 1M en THF, 0,519 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (95:5). El producto puro obtenido era sólido blanco (27 mg, 0,039 mmoles, 22%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,37 4,28; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,21 (1H, s, H2-adenosina), 8,13 (1H, s, H8-adenosina), 7,85 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,57-7,52 (4H, m, CH-naftilo), 7,43-7,41 (1H, m, CH-naftilo), 6,25 (1H, m, H1'-

adenosina), 4,55-4,40 (4H, m, H4'-adenosina, H3'-adenosina, 2 H5'-adenosina), 4,05 (1H, m, CH α), 2,20-2,12 (2H, m, CH₂-ciclopentil), 1,79-1,69 (6H, m, 3 CH₂-ciclopentil), 1,36 (9H, 3 CH₃- tert-butilo) 1,25 (3H, d, CH₃-alanina, J=6,9 Hz), 0,96 (3H, s, CH₃-2'-adenosina).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-adenosina (CHC4)



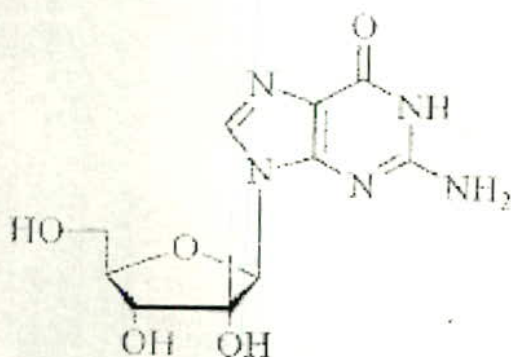
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C3, a partir de 5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3',O,O-ciclopentilidin- β -2'-metil-adenosina (27 mg, 0,039mmoles), y 10 ml de una solución de HCOOH al 80% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (95:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (10 mg, 0,016 mmoles, 41%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,20, 4, 08; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,20-8,15 (3H, m, H2-adenosina, H8-adenosina, CH-naftilo), 7, 81 (1H, m, CH-naftilo), 7,60 (1H, CH-naftilo), 7,54 (4H, m, CH-naftilo), 7,39 (1H, m, CH-naftilo), 6,15 (1H, d, H1'-adenosina), 4, 63- 4, 57 (2H, d, H3'-adenosina, H4'-adenosina), 4,31 (1H, m, H5'-

adenosina), 4,00-3,97 (1H, m, Ch α) , 1,39 (9H, 3 CH₃-tert-butilo), 1,27 (3H, m, CH₃-alanina), 0,97 (3H, s, CH₃-2'-adenosina).

Ejemplo 5

Síntesis de β -2'-metil -guanosina (CHC5)



N2-acetil- β -2'-metil-2',3',5'-tribenzoil-guanosina (1,42 mg, 2,18 mmoles) fue agregado a una solución de MeOH saturada con amoníaco, y se revolvió a temperatura ambiente. Después de 12 horas el solvente fue removido y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de CHCl₃/MeOH 8:2. El producto puro fue obtenido como sólido blanco (565 mg, 1,90 mmoles, 87%).

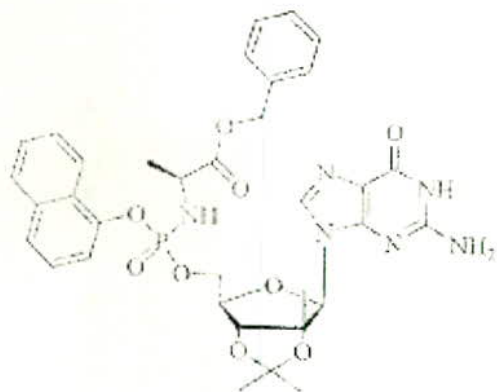
δ_H - (d₆-DMSO): 10,52 (1H, s, NH1-guanosina), 8,48 (1H, s, H8-guanosina), 5,73 (1H, s, H1'-guanosina), 5,24 (1H, d, OH3'-guanosina, J= 6,3 Hz), 5, 11 (1H, m, OH5'-guanosina), 5,03 (1H, s, OH2'-guanosina), 3,97 (1H, m, H3'-guanosina), 3,85-3,79 (2H, m, H4', H5'-guanosina), 3,66 (1H, d, H5'-guanosina, J= 12,2 Hz), 0,81 (3H, s, CH₃-2'-guanosina); δ_C - (d₆-DMSO): 156,72 (1C-C6-guanosina), 153,68 (1C,C2-guanosina), 150,77 (1C,C4-guanosina), 135,07 (1C-C8-guanosina), 116,38 (1C-C5-guanosina), 90,10 (1C,C1'-guanosina), 82,30 (1C,C3'-guanosina), 78,52 (1C,C2'-guanosina), 71,63 (1C,C4'-

guanosina), 5940 (1C,C5'-guanosina), 19,96 (1C, CH₃-2'-guanosina).

MS (ES) m/e : 320,2 (MNa⁺, 100%); Masa precisa: C₁₁H₁₅N₅O₅Na requerido 320,0968, encontrado 320,0971.

Ejemplo 6

Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O, O-isopropilidín-β-2'-metil-guanosina

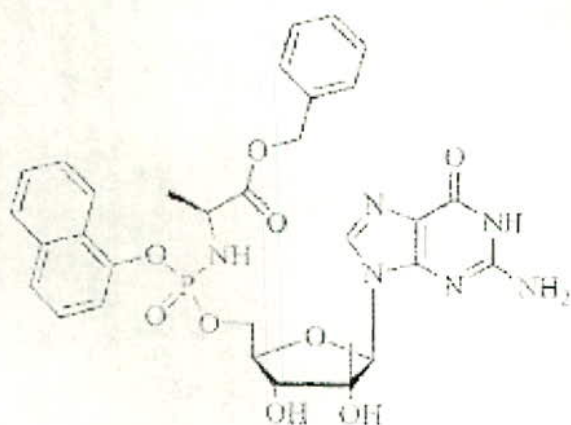


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a Partir de 2',3'-isopropilidín-β-2'-metil-guanosina (170 mg, 0,503 mmoles), ^t BuMgCl (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,006 mmoles) y fosforoclorhidrato de α-naftil (benzoxi-L-alaninil) (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,006 mmoles). El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blando (70mg, 0,098 mmoles, 19%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,53 4,40; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,28 (1H, s, H8-guanosina), 7,84 (1H, m, CH-naftilo), 7,77-7,71 (1H, m, CH-bencilo), 7,55-7,49 (4H, m, 2 CH-naftilo, 2 CH-bencilo), 7,44-7,29 (6H, m, 4 CH-naftilo, 2 Ch-bencilo), 6,06 (1H, d, H1'-guanosina), 5,10 (2H, s, CH₂-bencilo), 4,59 (1H, m, H3'-

guanosina), 4,52-4,45 (1H, m, H4'-guanosina), 4,34 (2H, H5'-guanosina), 4,14 (1H, m, CH α), 1,59 (3M, d, CH₃-isopropilidina, J=10,4 Hz), 1,37 (6H, d, CH₃-alanina, CH₃-isopropilidina), 0,99 (3H, d, CH₃-2'-guanosina, J=20,11 Hz).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC6)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O, O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (70 mg, 0,098 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. EL producto puro obtenido era un sólido blanco (12 mg, 0,018 mmoles, 18%).

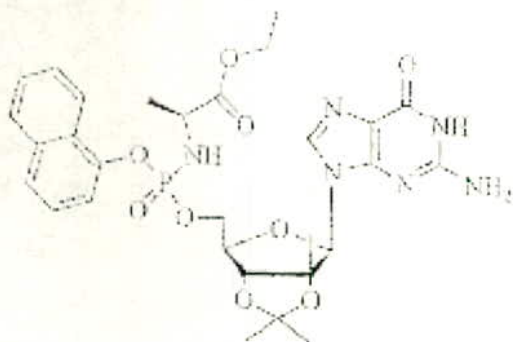
δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,25 , 4,14; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,17 (1H, m, H8-guanosina), 7,88 (1H, m, CH-naftilo), 7,79 (1H, CH-naftilo), 7,53 (2H, m, CH-naftilo, CH-bencilo), 7,42-7,40 (1H, m, CH-naftilo), 7,36-7,21 (7H,m, CH-naftilo, 4 CH, bencilo), 6,05 (1H, d, H1'-guanosina, J=8,4 Hz), 5,15-4,90 (2H, m, CH₂-bencilo), 4,58-4,49 (2H, d, H3'-guanosina, H4'-guanosina),

4,44-4,34 (2H, m, H5'-guanosina), 4,17-4,11 (1H, m, CH α),
1,37 (3H, m, CH₃-alanina), 1,00 (3H, s, CH₃-2'-guanosina).

MS (ES) m/e : 687,2 (MNa⁺ 100%); Masa precisa: C₃₁H₃₃N₆O₉NaP
requerido 687,1954, encontrado 687,1944.

Ejemplo 7

Síntesis de 5'-O-[fenil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O,O-
isopropilidín- β -2'-metil-guanosina

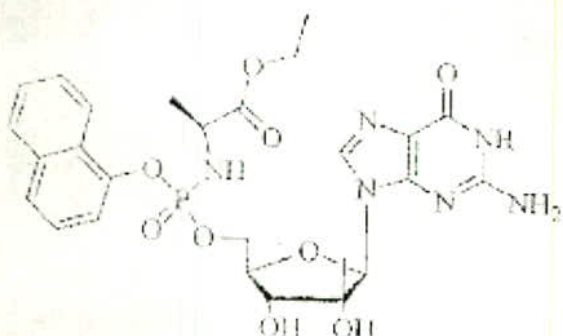


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'- isopropilidín- β -2'-metil-guanosina (220 mg, 0,652 mmoles), ^tBuMgCl (1,3 ml, solución al 1M en THF, 1,30 mmoles) y fosforoclorhidrato de α -naftil (etoxi-L-alaninil) (1,3 ml, solución al 1M en THF, 1,30 mmoles) . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (95:5). El producto puro obtenido era un sólido blanco (35 mg, 0,054 mmoles, 9%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,41 4,32; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,18 (1H, s, H8-guanosina), 7,88 (1H, m, Ch-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,59-7,52 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,46-7,42 (1H, m, CH-naftilo), 6,08 (1H, d, H1'-guanosina), 4,62-4,40 (4H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina, H5'-guanosina), 4,11-4,09 (3H, m, CH α , CH₂-etilo), 1,59 (3H, d, CH₃-isopropilidina, J=13,2

Hz), 1,37 (6H, m, CH₃-alanina, CH₃-isopropilidina), 1,20 (3H, m, CH₃-etilio), 1,00 (3H, m, CH₃-2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[α-naftil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de β-2'-metil-guanosina (CHC7)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O-[α-naftil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O,O-isopropilidin-β-2'-metil-guanosina (35 mg, 0,054 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (10 mg, 0,018 mmoles, 31%).

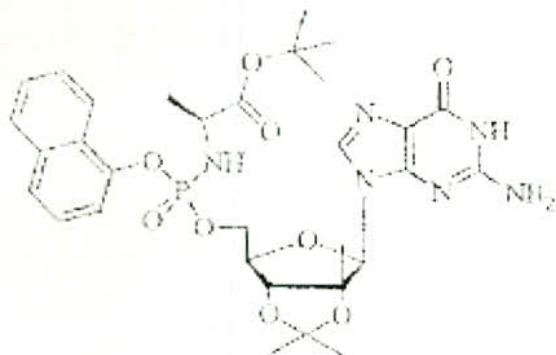
δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,25 4,14; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,18 (1H, s, H8-guanosina), 7,87 (1H, m, CH-naftilo), 7,71 (1H, m, CH-naftilo), 7,53 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,51-7,40 (1H, m, CH-naftilo), 5,93 (1H, d, H1'-guanosina), 4,62-4,57 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina), 4,24 (2H, m, H5'-guanosina), 4,03-3,98 (3H, m, CHα, CH₂-etilio), 1,31 (3H, d, CH₃-alanina, J= 7,9 Hz), 1,15 (3H, m, CH₃-etilio), 1,00 (3H, m, CH₃2'-guanosina).

MS (ES) m/e : 625,3 (MNa⁺, 100%); Masa precisa; C₂₆H₃₁N₆O₉Nap

requerido 625,1795, encontrado 625,1788. Anal. Calc. Para $C_{26}H_{31}N_6O_9$: C 51, 83%, H 5,19%, N 13,95%. Se encontró: C 51,86%, H 5,10%, N 12,04%.

Ejemplo 8

Síntesis de 5'-O-[fenil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O, O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina

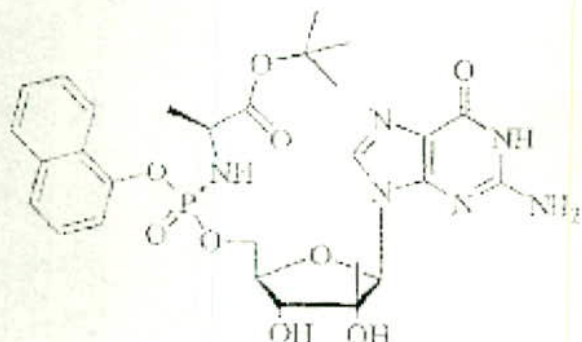


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'- isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (120 mg, 0,355 mmoles), t BuMgCl (0,70 ml, solución al 1M en THF, 0,711 mmoles) y fosforoclorhidrato de α -naftil (etoxi-L-alaninil)(0,70 ml, solución al 1M en THF, 0,711 mmoles) . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $CHCl_3/MeOH$ (95:5). El producto puro obtenido era una sólido blanco (24 mg, 0,036 mmoles, 10%).

δ_P - (d_4 - CH_3OH): 4,41 4,32; δ_H - (d_4 - CH_3OH): 8,20 (1H, s, H8-guanosina), 7,89 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,59-7,54 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,49-7,42 (1H, m, CH-naftilo), 6,07 (1H,d, H1'-guanosina), 4,62-4,40 (4H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina, H5'-guanosina), 3,99-3,86 (1H, m, CH α) , 1,58 (3H,d, CH_3 -isopropilidina, $J=13,7$ Hz), 1,44 (9H, s, 3 CH_3 -tert-butilo), 1,38-1,34 (6H, m, CH_3 -alanina),

CH₃isopropilidina), 1, 01 (1,20 (3H,m,CH₃-2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[α-naftil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de β-2'-metil-guanosina (CHC8)

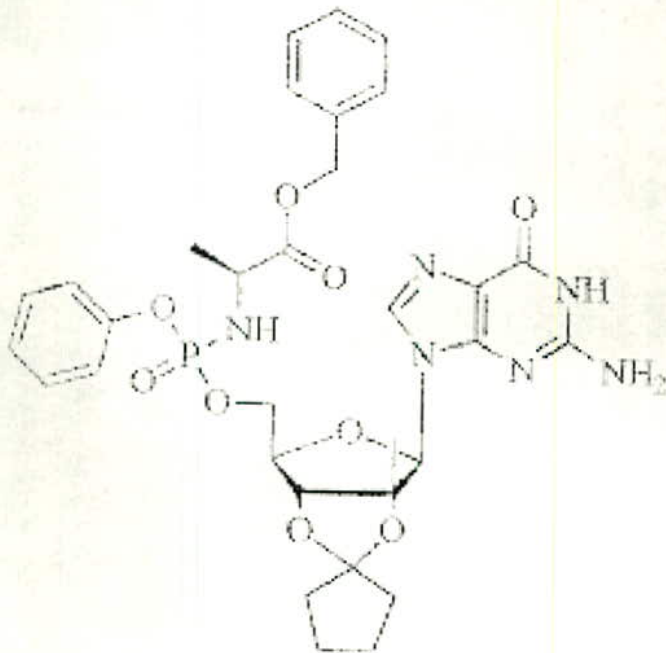


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O- [α-naftil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O,O-isopropilidin-β-2'-metil-guanosina (24 mg , 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (4 mg, 0,018 mmoles, 17%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,23 4,10; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,20 (1H, s, H8-guanosina), 7,85 (1H, m, CH-naftilo), 7,67 (1H, m, CH-naftilo), 7,57 (4H, m, 4 CH-naftilo), 7,53-7,43 (1H, m, CH-naftilo), 6,00 (1H,d, H1'-guanosina), 4,61-4,55 (2H, m,H3'-guanosina, H4'-guanosina) , 4,25 (2H,m, 2 H5'-guanosina) , 4,00-3,97 (1H,m, CHα), 1,47 (9H, s, 3 CH₃-tert-butilo), 1, 36 (3H, m, CH₃-alanina), 1,00 (3H, m, CH₃-2'-guanosina).

Ejemplo 9

Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina.

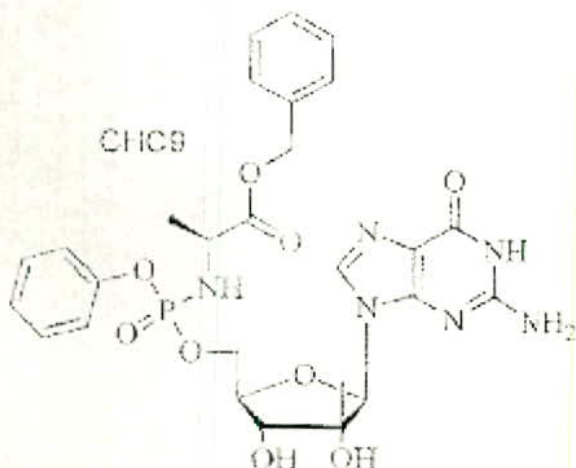


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'- isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (120 mg, 0,355 mmoles), t BuMgCl (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,07 mmoles) y fosforoclorhidrato de fenil (benzoxi-L-alaninil) (1,0 ml, solución al 1M en THF, 1,07 mmoles) . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (40 mg, 0,061 mmoles, 17%).

δ_P - (d_4 - CH_3OH): 4,63 4,37; δ_H - (d_4 - CH_3OH): 7,85 (1H, s, H8-guanosina, $J=5,7$ Hz) 7,36-7,34 (5H, m, 2 CH-fenilo, 3 CH-bencilo), 7,33-7,26 (5H, m, 2 CH- bencilo, 3 CH-fenilo), 6,02 (1H, d, H1'-guanosina, $J= 11,4$ Hz), 5,16 (2H, s, CH_2 -bencilo), 4,67 (1H,d, H3'-guanosina, $J= 1,1$ Hz), 4,54-4,43

(1H, m, H4'-guanosina) , 4, 31 (2H, H5'- guanosina) , 4,10 (1H, m, CH α) , 1,61 (3H,s, CH₃-isopropilidina), 1,53 (3H, s, 3 CH₃-isopropilidina), 1,39 (3H, d, CH₃-alanina, J= 8,4 Hz), 1,00 (3H, s, CH₃-2'-guanosina).

Síntesis de 5'-O-[fenil(benzoxi-L-alaninil)]fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC9)



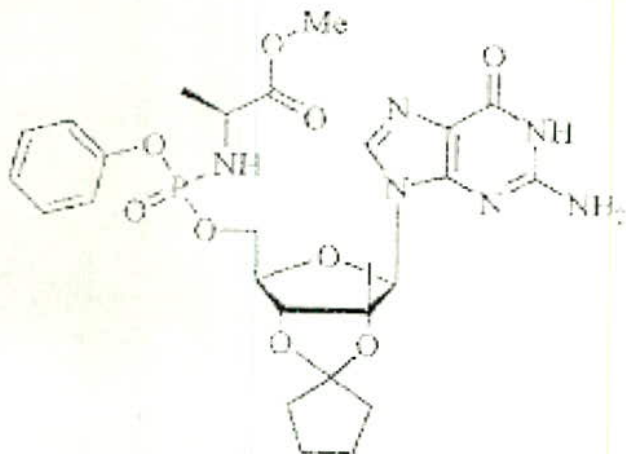
Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O- [fenil (benzoxi-L-alaninil)]fosfato de 2',3',O,O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (40 mg , 0,061 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 60% en agua durante 15 horas. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (85:5) seguido por HPLC semi preparativo. El producto puro obtenido era un sólido blanco (15 mg, 0,024 mmoles, 40%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,27 4,10; δ_H - (d₄-CH₃OH): 7,92 (1H, s, H8-guanosina J= 8,3 Hz), 7,37-7,29 (5H, m, 2 CH-fenilo, 3 CH-bencilo), 7,25-7,18 (5H, m, 2 CH-bencilo, 3 CH-fenilo), 5,96 (1H, d, H1'- guanosina, J= 2,3 Hz) 5,15 (2H,s, CH₂-bencilo), 4,43-4,35 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina) , 4,33-4,28

(1H,m, H5'-guanosina) , 4,24-4,19 (1H,m,H5'-guanosina).
 4,08-3,93 (1H,m, CH α), 1,35 (3H,m, CH₃-alanina), 1,24 (3H,
 m, CH₃-2'-guanosina).

Ejemplo 10

Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-
 O,O-isopropilideno- β -2'-metil-guanosina.

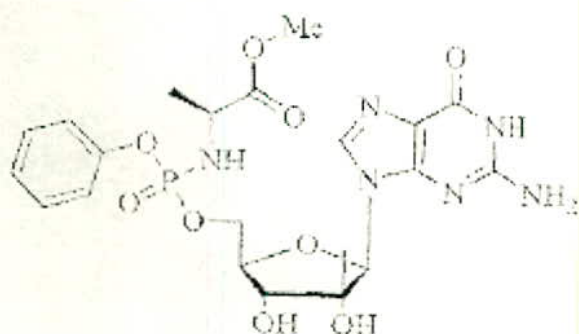


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'- isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (130 mg, 0,385 mmoles), ^tBuMgCl (0,96 ml, solución al 1M en THF, 0,96 mmoles) y fosforoclorhidrato de α -naftil (metoxi-L-alaninil) (0,96 ml, solución al 1M en THF, 0,96 mmoles) . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (97:3. El producto puro obtenido era un sólido blanco (26 mg, 0,041 mmoles, 11%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,51 4,45; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,21 (1H, d, H8-guanosina, J=7,5 Hz) 7,91-7,89 (1H, m, CH-naftilo), 7,73 (1H, m, CH-naftilo), 7,58-7,53 (4H, m, 4 CH- naftilo) 7,48-7,78 (1H,m, CH- naftilo), 6,09 (1H, d, H1'-guanosina, J= 7,4 Hz), 4,63 (1H, d, H3'- guanosina, J= 3,0 Hz), 4,57-4,53 (2H, m, H4'-guanosina) 4,43-4,41 (2H, m,H5'-guanosina) , 4, 12-

4,05 (1H,m, CH α), 3,62 (3H, d, CH₃-metilo, J= 10,1 Hz) , 1,59 (3H, d, CH₃- isopropilidina, J= 7,9 Hz) , 1,40 (3H,d, CH₃-alanina, J= 3,4 Hz), 1,35 (3H, d, CH₃-isopropilidina J= 7,2 Hz) , 1,05 (3H, d, CH₃-2'- guanosina , J= 7,0 Hz).

Síntesis de 5'-O-[α -naftil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC10)

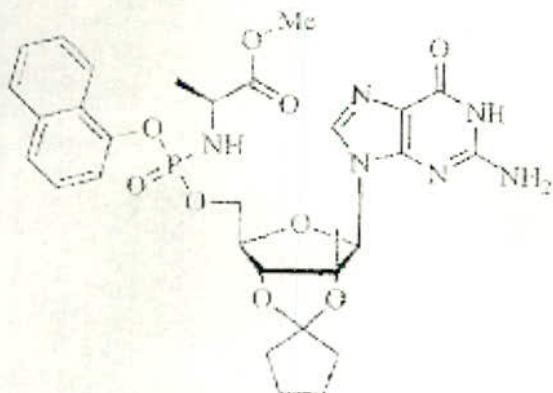


Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O- [α -naftil (metoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O,O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (26 mg , 0,041 mmoles), y 10 ml de una solución de CH₃COOH al 90% en agua durante 15 horas. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero CHCl₃/MeOH (92:8). El producto puro obtenido era un sólido blanco (4,1 mg, 0,007 mmoles, 17%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,35 4,26; δ_H - (d₄-CH₃OH): 8,20 (1H, d, H8-guanosina J= 5,8 Hz), 7,91-7,87 (2H, m, CH-naftilo), 7,70 (1H-m, CH-naftilo), 7,58-7,52 (3H, m, 3 CH-naftilo), 7,50-7,41 (1H, m, CH- naftilo), 5,93 (1H,s, H1'- guanosina), 4,58-4,56 (2H, m, H3'-guanosina, H4'-guanosina) , 4,29-4,21 (2H,m, H5'-guanosina) , 4,06-4,03 (1H,m, CH α), 3,56 (3H, d, CH₃-metilo, J= 1,7 Hz), 1,31 (3H,d, CH₃-alanina, J= 7,4 Hz), 1,00 (3H,d, CH-2'-guanosina, J= 12,4 Hz).

Ejemplo 11

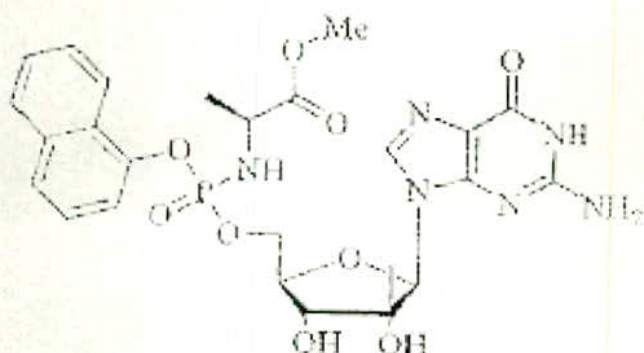
Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3'-O,O-isopropilideno-β-2'-metil-guanosina.



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C2, a partir de 2',3'-O, O- isopropilideno-β-2'-metil-guanosina (140 mg, 0,415 mmoles), ^tBuMgCl (1,04 ml, solución al 1M en THF, 1,04 mmoles) y fosforoclorhidrato de fenil (metoxi-L-alaninil) (1,04 ml, solución al 1M en THF, 1,04 mmoles) . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (97:3) . El producto puro obtenido era un sólido blanco (21 mg, 0,036 mmoles, 9%).

δ_P - (d₄-CH₃OH): 4,09, 3,91; δ_H - (d₄-CH₃OH): 7,88, 7,80 (1H, d, H8-guanosina), 7,41-7,35 (2H, m, CH-fenilo), 7,30-7,20 (3H, m, 3CH-fenilo), 6,14 (1H, d, H1'- guanosina, J= 11,8 Hz), 4,69 (1H, d, H3'- guanosina, J= 2,9 Hz), 4,49-4,39 (3H, m, H4'- guanosina, H5'- guanosina), 4,04-3,99 (1H, m, CHα), 3,70 (3H, d, CH₃-metilo, J= 12, 7 Hz) 1,63 (3H, d, CH₃- isopropilidina, J= 2,3 Hz), 1, 44 (3H, d, CH₃-alanina, J= 3,1 Hz) , 1,41 (3H, d, CH₃- isopropilidina, J= 6,8 Hz) , 1,10 (3H, d, CH₃-2'- guanosina, J= 6,5 Hz).

Síntesis de 5'-O-[fenil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina (CHC11)



Preparado de acuerdo con el procedimiento estándar C4, a partir de 5'-O- [fenil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de 2',3',O,O-isopropilidin- β -2'-metil-guanosina (21 mg , 0,036 mmoles), y 10 ml de una solución de CH_3COOH al 60% en agua durante 15 Horas a 90°C . El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, usando como eluyente de primero $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (92:8). El producto puro obtenido era un sólido blanco (7,0 mg, 0,013 mmoles, 36%).

δ_{P} - ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$): 4,15 3,90; δ_{H} - ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$): 8,96 (1H, br, H8-guanosina), 7,40-7,35 (2H, m, CH-fenilo), 7,29-7,20 (3H-m, 3 CH- fenilo), 6,08 (1H, d, H1'-guanosina, $J=8,5$ Hz), 4,55-4,49 (2H, m, H3'- guanosina, H4'- guanosina), 4,26 (1H,m, H5'- guanosina), 4,17- 4,11 (1H, m, H5'-guanosina) , 4,00-3,97 (1H,m, $\text{CH}\alpha$), 3,73 (3H, d, CH_3 -metilo, $J= 11,1$ Hz), 1,36 (3H,d, CH_3 -alanina, $J= 7,1$ Hz), 1,41 (3H,d, CH_3 -isopropilidina, $J= 6,8$ Hz), 1,14 (3H, d, CH_3 , 2'- guanosina, $J= 4,9$ Kz).

Cada uno de los compuestos CHC1 a CHC9, preparados de acuerdo con los ejemplos 1 a 11, respectivamente, fueron ensayados en cuanto a su potencia con respecto al HCV.

Los ensayos anti-HCV empleados fueron:

Ensayo anti-HCV en células Huh 7. Las células Huh 7 que contienen replicones subgenómicos de HCV I₃₈₉luc-ubi-neo / NS3-3' / 5.1 (Huh 5-2) ó I377 /NS3-3'/p (Huh 9-13) han sido descritas (Lohmann V, corner F, Koch J, Herian U, Theilman L, Bartensschlager R. (1999) Replication of subgenomic Hepatitis C virus RNAs in hematoma cell line. Science **285**: 110-113. Lohmann V, Corner F, Dobierzewska A, Bartensschlager R. (2001) Mutations in hepatitis C virus RNAs conferring cell cultura adaptation. J. virol. **75**: 1437-1449.).

Las células crecieron en un Medio Eagle's modificado de Dulbecco (DMEM; Gibco, Merelbeke, Belgium) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (FCS) (Integro, Zaandam, The Netherlands), 1 X de aminoácidos no esenciales (Gibco), 100 IU /ml de penicilina (Gibco), 100 µg/ml de estreptomicina (Gibco) y 250 µg/ml de Geneticina (G418, Gibco) para células Huh 5-2, 1000 µg/ml de G418 para células Huh 9 13-.

Ensayo anti-HCV en células Huh 5-2. Las células Huh 5-2 fueron sembradas a una densidad de 5×10^3 por pozo en un cultivo de tejido tratado en blanco en una placa de 96 pozos (Packard, Canberra, Canada) en DMEM completo suplementado con 250 µg/ml de G418. Luego de incubar durante 24h a 37°C (5% de CO₂) el medio fue removido y se agregaron diluciones seriales en DMEM completo (sin G418) de los compuestos de ensayo en un volumen total de 100 µl. Después de 4 días de incubación a 37°, el medio del

cultivo celular fue removido y se determinó la actividad de luciferasa usando el sistema de ensayo Steady-Glo de la luciferasa (Promega, Leiden, The Netherlands); la señal de luciferada fue medida usando un Luminoskan AFCENT (Thermo, Vantaa, Finlandia). El 50% de concentración efectiva (EC_{50}) fue definido como la concentración del compuesto que redujo la señal de luciferasa en 50%.

Ensayo anti-HCV en células Huh 9-13.

Las células Huh 9-13 fueron sembradas a una densidad de 5×10^3 por pozo en placas de cultivo de 96 pozos en DMEM completo suplementado con 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418. Luego de incubar durante 24h a 37°C el medio de cultivo celular fue removido y se agregaron diluciones seriales en DMEM completo (sin G418) de los compuestos de ensayo en un volumen total de 100 μl . Después de 4 días de incubación a 37°C , el fluido de cultivo celular fue removido y las monocapas fueron lavadas una vez con salina amortiguada con fosfato. Las células fueron lisadas en 350 μl de amortiguador RLT (Qiagen, Venlo, The Netherlands) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los lisados se almacenaron a -80°C hasta su uso posterior.

RT-qPCR. Una reacción de RT-qPCR de 25 μl que contenía 2x 12,5 μl de amortiguador de reacción (Eurogentec Seraing, Bélgica), 6,3 μl de H_2O , 5 μl de extracto de ARN celular total y en el caso de muestras de Huh 9-13 y HuH6 300 nmoles/L de cebador neo delantero [5'-CCG GCT ACC TGC CCA TTC - 3'], 300 nmoles/L de cebador neo inverso [5'-CCA GAT CAT CCT GAT CGA CAA G -

3'], nmoles /L de neo probeta [5'- FAM - ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC - TAMRA - 3'] ó PARA MUESTRAS Huh- mono 300 nmoles / L de cebador UTR -delantero [5'- ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT- 3'], 300 nmoles / L de cebador UTR -inverso [5'- TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG- 3'] 300 nmoles / L de probeta UTR [5'-fam-tgg tct gcg gaa ccg gtg agt aca cc-tamra-3'] . La etapa RT se llevó a cabo a 48°C durante 30 minutos , 15 minutos a 95°C y la amplificación PCR subsiguiente de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 20 segundos y templado y extensión a 60°C durante 1 minuto en un detector de secuencias ABI 7000. El 50% de concentración, efectiva (EC₅₀) fue definido como la concentración del compuesto que redujo el contenido de replicón de ARN en un 50%.

Los resultados en términos de HCV EC₅₀/ μ M se dan en la Tabla I que sigue.

En la Tabla I:

A se refiere adenina ligada a 9, G se refiere a guanina ligada a 9, Nao se refiere a 1-naftil (-C₁₀H₉), Ph se refiere a fenil (-C₆H₅), Et se refiere a etilo (CH₃CH₂-), Bn se refiere a bencilo (C₆H₅CH₂-), t- Bu se refiere a butil terciario /(CH₃)₃C-) y Me se refiere a metilo (CH₃-).

Tabla I

Compuesto	Base	Ar	R3	HCV	HCV	CC ₅₀ / μ
				Huh	Huh 9-	M
				5-2	13	

				EC ₂₀ / μ M	EC ₅₀ / μ M	
CHC1	A	-	-	0,14 0,08 0,13		29 >33 >33
CH2	A	Nap	Et	0,12		>50
CH3	A	Nap	Bn	0,16		44
CHC4	G	Nap	t-Bu	2,36		>50
CHC5	G	-	-	3 5	1,5	>50 >50
CHC6	G	Nap	Bn	0,08 0,032 0,11 0,13 0,044	0.06	>50 >50 >50 >50 >50
CHC7	G	Nap	Et	0,15 0,2 0,16		>50 >50 >50
CHC8	G	Nap	t-Bu	>50		>50
CHC9	G	Ph	Bn	36	4,1	>50
CHC10	G	Ph	Me	0,87 0,88		>50 >50
CHC11	G	Nap	Me	0,14 0,063		>50 >50

Los datos en la Tabla I muestran que cada uno de los compuestos CHC6 y CHC7 de la presente invención exhiben mayor potencia con respecto al HVC que el compuesto CHC5 que corresponde a la guanina enlazada en 9 del nucleósido.

Una comparación de los datos de la Tabla I con respecto a cada una de los compuestos CHC6 y CHC9, muestran que a la potencia mejorada con respecto al HVC es atribuible a la presencia en los compuestos CHC6 y CHC11 , respectivamente , de Ar como 1-naftil.

La Tabla II abajo estableció las estructuras de los compuestos ejemplificados CHC1 a CHC 11 en términos de la formula I anterior, en cada caso con Z = H y Q=O.

Tabla II

Compuesto	X	Y	T	V	T	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
			"							
CHC1	NH ₂	H	H	OH	H	-	-	-	-	-
CHC2	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H
CHC3	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H
CHC4	NH ₂	H	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	H
CHC5	=O	NH ₂	H	OH	H	-	-	-	-	-
CHC6	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H
CHC7	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H
CHC8	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	t-C ₄ H ₉	H
CHC9	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H

CHC10	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H
CHC11	=O	NH ₂	H	OH	H	C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H

Donde Ar es C₁₀H₇, es 1-naftil. En donde X es NH₂, n es 0. En donde X es =O, n es 1.

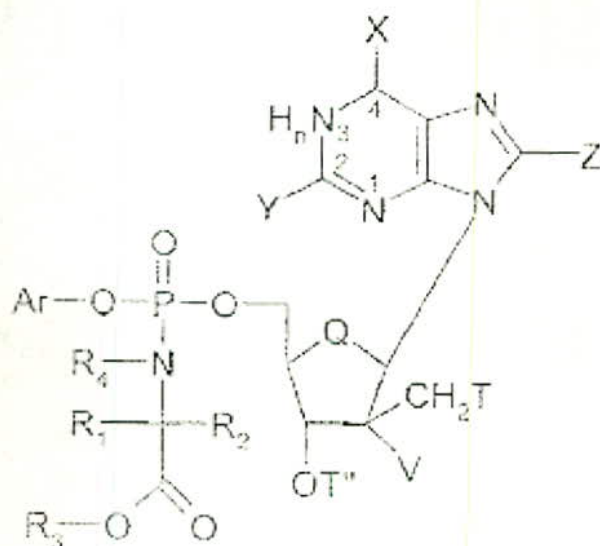
Cada uno de los compuestos CHC1, CHC5, CHC9 y CHC10 es un compuesto de comparación.

El compuesto CHC1 corresponde a la adenina libre ligada en 9 al nucleósido, no fosforamidada.

El compuesto CHC5 corresponde a la guanina libre ligada en 9 al nucleósido, no fosforamidada.

REINVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde:

Ar es naftilo;

T se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), azido (N₃-), amino (-NH₂), hidroxilo (-OH), alquilo (C₁₋₃) (C₁₋₃-), alcoxilo (C₁₋₃) (C₁₋₃alquilo-O-), mercapto (-SH) y alquiltio (C₁₋₃) (C₁₋₃alquil-S-);

V es seleccionado del grupo que consiste de -OT', hidrógeno (-H), fluor (-F) y cloro (-Cl), en donde T' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), alquil (C₁₋₁₆) carbonilo (alquil (C₁₋₁₆) -C (=O)-), alquenil (C₂₋₁₈) carbonilo (alquenil (C₂₋₁₈) -C (=O)-), alcoxi (C₁₋₁₀) carbonilo (alquil (C₁₋₁₀) -O-C (=O)-), cicloalquil (C₃₋₆)

carbonilo (cicloalquil (C₃₋₆)-C(=O) -), cicloalquiloxy (C₃₋₆)
carbonilo (cicloalquil (C₃₋₆)-O-C (=O)-);

T" es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (-H),
metilo (-CH₃), alquil (C₁₋₁₆) carbonilo (alquil (C₁₋₁₆) -C (=O)-),
alquenal (C₂₋₁₈) carbonilo (alquenal (C₂₋₁₈) -C (=O)-), alquiloxy
(C₁₋₁₀) carbonilo (alquil (C₁₋₁₀) - O -C (=O)-), cicloalquil
(C₃₋₆) carbonilo (cicloalquil (C₃₋₆) -C (=O)-),
cicloalquiloxy (C₃₋₆) carbonilo (cicloalquil (C₃₋₆)-O -C
(=O)-),

n es 0 ó 1. en donde

cuando n es 1, X es =O, y

cuando n es 0, un enlace doble existe entre la posición 3 y
la posición 4 y X es seleccionado del grupo que consiste de H,
OH, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁₋₆) y NR₅R₆, en donde cada uno de
R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo (C₁₋₆);

Z es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br,
I, alquilo (C₁₋₆) y NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es
seleccionado independientemente entre H y alquilo (C₁₋₆);

Y es seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br,
I, alquilo (C₁₋₆), alquenal (C₂₋₈) y NR₅R₆, en donde cada uno de
R₅ y R₆ es seleccionado independientemente entre H y alquilo (C₁₋₆);

Q es seleccionado del grupo que consiste de O, S y CR_7R_8 , en donde R_7 y R_8 son seleccionados independientemente entre H y alquilo (C_{1-6});

Cada uno de R_1 y R_2 es independientemente seleccionado de H, y del grupo que consiste de alquilo (C_{1-20}), alqueno (C_{2-20}), alcoxilo (C_{1-20}), alcoxi (C_{1-20}) alquilo (C_{1-20}), alcoxi (C_{1-20}) arilo (C_{6-30}), alquino (C_{2-20}), cicloalquilo (C_{3-20}), ariloxilo (C_{6-30}) y heterociclilo (C_{5-20});

Cada uno de R_3 y R_4 es independientemente seleccionado de H, y del grupo que consiste de alquilo (C_{1-20}), alqueno (C_{2-20}), alcoxilo (C_{1-20}), alcoxi (C_{1-20}) alquilo (C_{1-20}), alcoxi (C_{1-20}) arilo (C_{6-30}), alquino (C_{2-20}), cicloalquil (C_{3-20}) arilo (C_{6-30}), ariloxilo (C_{6-30}), y heretociclilo (C_{5-20});

Con la condición que R_1 y R_4 pueden juntos comprender una cadena $-(CH_2)_3$ -alquilenos;

en donde alquilo es un radical de hidrocarburo recto o ramificado, monovalente acíclico o cíclico que tiene uno o más enlaces dobles $C=C$ y el alquino es un radical de hidrocarburo recto o ramificado, monovalente acíclico o cíclico que tiene uno o más enlaces triples $C\equiv C$; y

en donde el alquilo, alqueno o alquino pueden ser sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, acilo, aciloxilo, nitro, amino, amido, $-SO_3$, $-H$, $-SH$, y $-SR'$ en donde R'

es seleccionado independientemente de R_1 , ésteres C_{1-6} carboxilo, aldeído C_{1-6} , ciano, alquil C_{1-6} amino, dialquil C_{1-6} amino, tiol, cloro, bromo, fluoro, iodo, cicloalquilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquinilo C_{5-7} , arilo C_{5-11} , arilo C_{5-11} alquilo C_{1-6} y heterociclilo C_{5-20} ;

Y sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Ar 1-naftilo no sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), metilo (CH_3-) y etilo (CH_3CH_2-).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde V es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno (H-), fluor (F-), y OT' , en donde T' es hidrógeno (H-) ó metilo (CH_3-).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T'' es H.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde T es H, V es OH y T'' es H.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 1, X es $=O$ y Y es NH_2 .

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde Z es H.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde n es 0, existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, X es seleccionado del grupo que consiste de NH_2 , F, Cl y NR_5R_6 en donde uno de R_5 y R_6 es alquilo (C_{1-6}).

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde X es NH_2 , Y es H y Z es H.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Q es O.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_3 es alquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde R_3 es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, 2-propilo, n-propilo, ciclohexilo, 2-butilo y bencilo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_4 es H.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 y R_2 son seleccionados

de modo que la parte $-N-CR_1R_2-COO-$ corresponde a aquella de un aminoácido natural.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde cada uno de R_1 y R_2 es seleccionado independientemente entre metilo ($-CH_3$) y H.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en donde uno de R_1 y R_2 es metilo y uno de R_1 y R_2 es H de modo que el átomo C que porta R_1 y R_2 tiene actividad óptica L como en la alanina natural.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Ar es no sustituido.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende el diastereoisómero R_p , el diastereoisómero S_p o una mezcla de los diastereoisómeros R_p y S_p .

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:

5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-adenosina;

5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-adenosina;

5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-adenosina;

5'-O-[α -naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina;

5'-O-[α -naftil(etoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina;

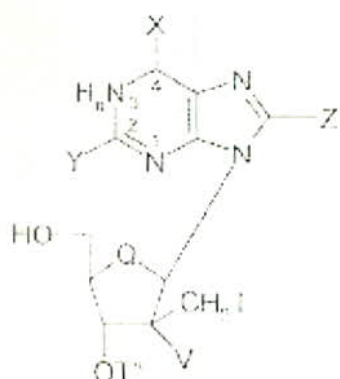
5'-O-[α -naftil(tert-butoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina; y

5'-O-[α -naftil(metoxi-L-alaninil)] fosfato de β -2'-metil-guanosina;

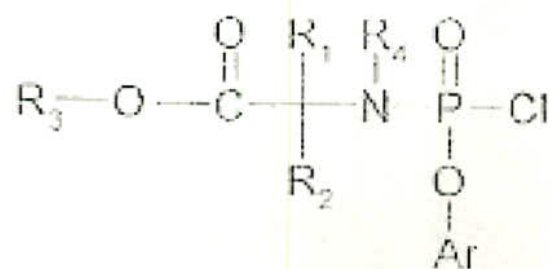
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en combinación con un portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 con un portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV:



en donde Ar, T, V, T'', n, X, Y, Z, Q, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado establecido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.