SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008412 00000002
Fecha (AMD): 2000-05-03 15:38:42 Folios: 228
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERSITY CARDIFF CONSULTANTS LIMITED.-** Solicitud de patente de invención para **"ANALOGOS DE (1R,cis)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-il)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES".-** Clase A61.-Expediente número **00-008.412**.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 9 de Febrero de 2000 y a mi memorial de fecha Abril 7 del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted copias autenticas (2) debidamente certificadas **respecto de las cuales reclamo prioridad unionista,** a saber:

(a) Copia autentica de la solicitud británica número 9903090.0 del 12 de Febrero de 1999, junto con la traducción Oficial realizada en México por el perito traductor Lic. Manuel Martín Soto Gutiérrez, debidamente legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 252878 de fecha 25 de Abril de 2000, **correspondiente a dicho documento;**

(b) Copia autentica de la solicitud estadinense número 60/170.205 del 10 de Diciembre de 1999, junto con la traducción Oficial realizada en México por el perito traductor Lic. Manuel Martín Soto Gutiérrez, debidamente legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 252877 de fecha 25 de Abril de 2000, **correspondiente a dicho documento;**

(c) Documento que acredita el traspaso que uno de los autores del invento de la referencia hace a favor de mi poderdante de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 140784 de fecha 27 de Marzo de 2000, junto con la Traducción Oficial número 009, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 037919, de fecha 30 de Marzo de 2000, correspondiente a las legalizaciones y autenticaciones de dicho documento de traspaso.

(d) Documento que acredita el traspaso que el otro autor del invento de la referencia hace a favor de mi poderdante de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 134968 de fecha 14 de Marzo de 2000, junto con la Traducción Oficial número 8073, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 031965 de fecha 17 de Marzo de 2000, correspondiente a las legalizaciones y autenticaciones de dicho documento de traspaso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

JOSE LLORED[illegible]

Claxo 181
00 808 112

La

Oficina de

Patentes

La Oficina de

Patentes

Cardiff Road

Newport

South Wales

NP10 8QQ

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Re-registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualquier documentos anexos, tiene re-registro bajo el

LIC. MANUEL M. SO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑO

Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualquier documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc. P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

Firma: (firma)

Fecha 20 Enero 2000

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Forma de Patentes 1/77

Acta de Patentes 1977

(Reglamento 16)

LA OFICINA DE PATENTES

12 de Febrero de 1999

RECIBIDO EN LA OFICINA

(IMPRESIÓN DE LA MÁQUINA REGISTRADORA)

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 IRH

Solicitud para el Otorgamiento de una Patente

(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

1. Su referencia

KC/PU3579

2. Número de solicitud de patente *(Esta parte la leerá la oficina de patentes)*

9903090.0

3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes *(Subraye todos los apellidos)*

GLAXO GROUP LIMITED

GLAXO WELLCOME HOUSE

BERKELEY AVENUE

GREENFORD

MIDDLESEX

UB6 ONN

Número de patentes ADP *(en caso de que lo conozca)*

473587003

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación

---

4. Título de la invención

COMPUESTOS TERAPEUTICOS

---

5. Nombre del agente *(en caso de que exista uno)*

KAREN CRAWLEY

(VER HOJA A CONTINUACION)

"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor *de incluir el código* postal)

GLAXO WELLCOME PLC

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE

GREENFORD, MIDDLESEX

UB6 ONN

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Número ADP de patentes (en caso de que se conozca)

7289069001

---

6. Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (*en caso de que se conozca*) el número de solicitud o de cada uno de los números de solicitud

País

Número de solicitud de prioridad (*en caso de que se conozca*)

Fecha de presentación (*día/mes/año*)

---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud británica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Número de la solicitud anterior

Fecha de presentación (*día/mes/año*)

---

8. ¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud? (*se contesta "si" en caso de que*

SI

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor o

b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o

c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo;

---

9. Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capítulos siguientes que se presenten con esta forma. No incluya las copias del mismo documento

Hojas que siguen a esta forma 1

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES -- ESPAÑOL

Descripción	23
Reivindicación(es)	2
Resumen	1
Dibujo(s)	-

---

10. Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indíquese la cantidad en el lado derecho de cada artículo.

Documentos de prioridad

Traducción de los documentos de prioridad

Declaración de inventor y derechos de otorgamiento para una patente (*forma de patente 7/77*)

Solicitud para examen preliminar y búsqueda (*forma de patentes 9/77*)

Solicitud para examen sustantivo (*forma de patentes 10/77*)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Cualquier otro documento

(*por favor especifique*)

---

11. Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud.

Firma: (firmado)

Karen Crawley Fecha 11 Febrero 1999

AGENTE PARA SOLICITUDES

---

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido

Kim Allen

0181-966 5721

Advertencia

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o cualquier instrucción-

a) ***Notas***

Si usted necesita ayuda para llenar esta forma o tiene cualquier pregunta, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes en el 0645 500505.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

b) *Escriba sus respuestas en letras capitales usando tinta negra o también puede escribir a máquina.*

c) *Si el espacio no es suficiente para todos los detalles relevantes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja separada de papel y escriba "ver hoja a continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). cualquier hoja de continuación deberá ser anexada a esta forma*

Si usted respondió "Si" en la Forma de Patentes 7/77 necesita presentarla.

d) *Una vez que halla llenado la forma debe recordar firmarla y fecharla.*

e) *Para detalles de los impuestos y formas de pago favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes*

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Forma de Patentes 1/77

Agentes Adicionales

(ver Página 1 No. 5)

NOMBRE(S)

Alan HESKETH
William Michael DADSON
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona MacLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCION

Glaxo Wellcome Plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

193

COMPUESTOS TERAPEUTICOS

Campo de la Invención.

La presente invención se refiere a ciertos fosforamidatos de (1R,4S)-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 "transcribirse de manera inversa" el ARN de su genoma en el ADN (la "transcripción" convencionalmente describe la síntesis del ARN del ADN). Una vez en la forma del ADN, el genoma viral se puede incorporar dentro del genoma de la célula del huésped, permitiéndole tomar ventaja del mecanismo de transcripción/traducción de la célula del 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

195

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

Otro virus del 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 post-transfusional, crónica se ha mostrado que son debido al virus ahora identificado como hepatitis C, y este virus probablemente por todos los casos de la hepatitis post-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 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

1996

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 relacionados, 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES -- ESPAÑOL

197

enfermedad del hígado, crónica, persistente, resumida anteriormente.

La Patente Estadounidense No. 4,916,224 describe nucleósidos de 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidro-carbocílicos y su uso en el tratamiento del VIH. La WO 96/29336 describe análogos de nucleósidos de monofosfato enmascarados para el tratamiento 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-carbocílico y su uso en infecciones de VIH.

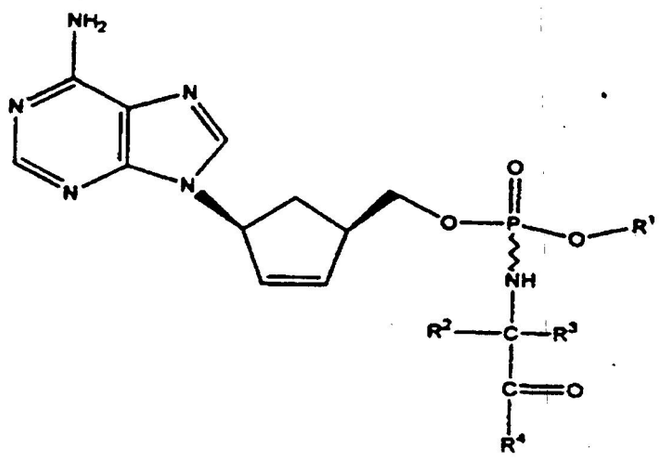
Ahora se ha descubierto que ciertos fosforamidatos de (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol son útiles para el tratamiento de infecciones virales, particularmente la hepatitis B e infecciones retrovirales, especialmente VIH. Los compuestos de la presente invención tienen propiedades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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL

198

Sumario de la Invención.

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



(I)

R^1 es hidrógeno; arilo C_{1-14}; 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_{1-14}, o aralquilo;

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

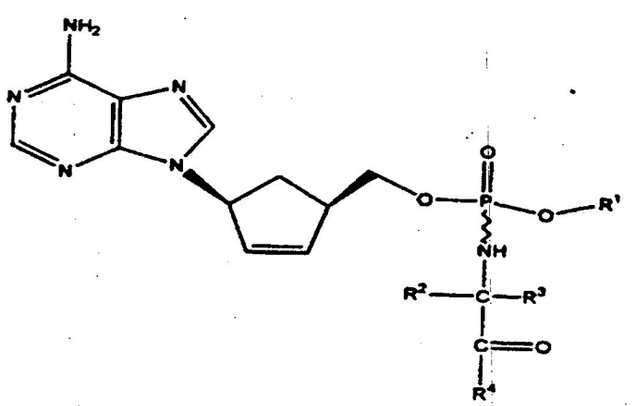
199

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

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

Descripción Detallada de la Invención.

La presente invención describe compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es hidrógeno; arilo C_{6-14}; o heteroarilo, opcionalmente substituido con uno o más

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS — ESPAÑOL

200

substituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-6}, nitro, halógeno, amino, carboxilato e hidróxi;

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^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

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

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 al

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

201

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 "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, indazilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo y similares.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

202

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 familiar a un comportamiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) relativo a las especies familiares.

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

Un aspecto adicional de la presente invención describe un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es H o arilo C_{6-14}, R^2 es alquilo C_{1-6}, R^3 es hidrógeno, y R^4 es OR^5 donde R^5 es alquilo C_{1-6}.

Un aspecto preferido de la presente invención describe un compuesto de fórmula (I) en donde R^1

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

203

es arilo C_{6-14}, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, y R^4 es OR^5 donde R^5 es metilo. Más preferiblemente, R^4 es fenilo.

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

Cuando R^2 y R^3 son diferentes, se prefiere la configuración L de los aminoácidos que ocurren naturalmente.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de 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.

Para uso terapéutico, las sales de compuestos de conformidad con la invención deben ser

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

204

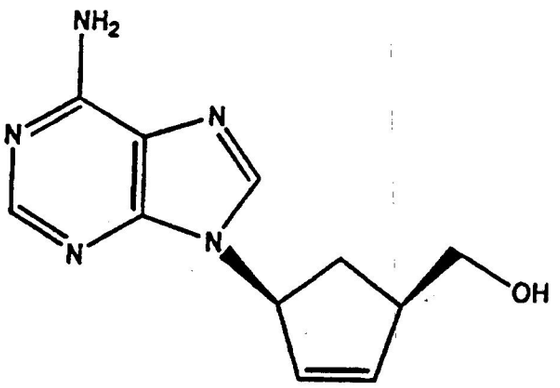
fisiológicamente aceptables, esto es, estas deben ser sales derivadas de un ácido fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos que no son fisiológicamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, si son o no derivadas de un ácido fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden elaborarse por modificaciones a 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 conformidad con la invención que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

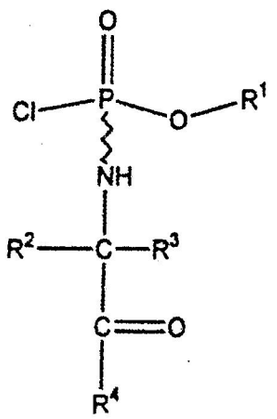
205



(II)

con un compuesto de fórmula (III)

(III)



en donde R^1 - R^5 son como se definió aquí anteriormente.

La reacción puede llevarse a cabo en piridina, o piridina-tetrahidrofurano en presencia de

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

206

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.

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 de infecciones virales, particularmente para el tratamiento de infecciones retrovirales e infecciones del virus de la hepatitis B.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

209

relacionadas con el SIDA, tales como esclerosis múltiple o paraperesis tropical, 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.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de infecciones retrovirales 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.

Otro aspecto de la presente invención describe el uso de un compuesto de conformidad con la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

208

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 nucleósidos acíclicos (por ejemplo, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC) o PMEA; inhibidores de la reductasa ribonucleótidos tales como 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonilo)tiocarbonohidrazona; otros 2',3'-dideoxinucleósidos tales como 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-dideoxiadenosina, 2',3'-dideoxinosina, 2',3'-didehidrotimidina; inhibidores de proteasa tales como indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir; análogos de

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

209

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'-fluororidina, 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 (Ro-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 interluquin II o timosina, factores estimulantes de colonia de granulocitos macrofagos, eritropoetina, CD4 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-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

210

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.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

211

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 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, ventajosamente en el rango de 1 hasta 70 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente en el rango de 1 hasta 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

La dosis deseada se presenta preferiblemente como una, dos, tres o cuatro o más 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.

Mientras es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarse como un composición farmacéutica. Un aspecto

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

212

adicional de la presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I) 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

213

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 y de 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

214

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;

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

215

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 se conoce en la técnica que son apropiados.

Las composiciones apropiadas para administración parenteral incluyen solución de inyección estéril isotónica acuosa y no acuosa que puede 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, por ejemplo

LIC. MANUEL M. SOTO
Traductor
INGLÉS — ESPAÑOL

216

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

217

en cuestión, por ejemplo aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o agentes de mascado comestibles.

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) y pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales. A modo de ilustración, el estuche de la invención puede incluir una 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS — ESPAÑOL

218

Ejemplo 1

(+)-(1R,4S)-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).

LIC. MANUEL M. SOTO
TRADUCTOR
INGLÉS — ESPAÑOL

219

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,4R)-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 [illegible]

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

220

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, agua superpuesta), 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). Análisis 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,4R)-4-Amino-2-ciclopenteno-1-metanol

El N-[4-(hidroximetil)-2-ciclopenten-1-il]carbamato de (+)-(1S,4S)-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,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

221

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 (+)-(1S,4R)-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,4R)-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. 151-154°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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES - ESPAÑOL

222

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).

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

Se agitaron (1R,4S)-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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

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

Se agitó (1R,4S)-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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

224

Ejemplo 2

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

Se agitó (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (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%

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

225

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), 43-3.95 (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 $C_{21}H_{25}N_6O_5P \cdot 0.19\ CH_3OH \cdot 0.35\ H_2O$: 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,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

En la misma manera como en el Ejemplo 2, se reaccionó el (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol con fenil etoxi-L-alaninilo fosforocloridato (preparado como se describe por McGuigan, C. Et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048

LIC. MANUEL M. SC
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑO

220

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) δ 4.23 y 3.88.

Ejemplo 4

Actividad Anti-VIH

El compuesto del Ejemplo 2 se probó 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 y se encontró para tener un IC_{50} de 0.03 μM. Esto representa aproximadamente un cambio de 2700 veces sobre el IC_{50} (80 μM) del correspondiente nucleósido.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

227

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

Ejemplo 5

Actividad Anti-Virus de Hepatitis B

El compuesto se probó 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 se encontró que tiene un IC_{50} de 0.018 µM. Esto representa un cambio de 56 veces sobre el IC_{50} (1.0 µM) del correspondiente nucleósido análogo, (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol.

Ejemplo 6: 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

228

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

229

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

230

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

231

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

Ejemplo 7: Formulaciones de Cápsulas.

Formulación A.

Una formulación de cápsula se preparó por la mezcla de los ingredientes de la formulación D en el Ejemplo 6 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

232

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

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. Ltd

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS — ESPAÑOL

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

235

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

Ejemplo 8: 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

236

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 9: 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Traductor
— ESPAÑOL

filtro de microporo estéril y se sello en frascos pequeños de vidrio ámbar de 3 ml estériles (tipo 1).

Ejemplo 10: 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

Ejemplo 11: 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°. 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

239

permitieron que se enfriaran a temperatura ambiente.

Ejemplo 12: Pesarios.

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

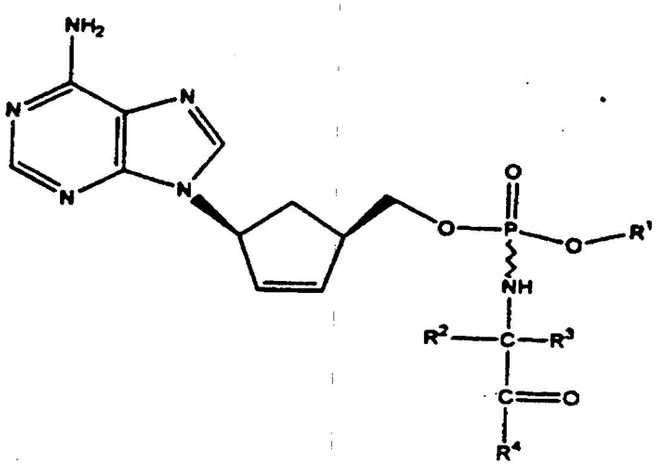
Los ingredientes anteriores se mezclaron directamente.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

240

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 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_{1-14}, o aralquilo;

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

241

R^4 es OR^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

3. Un O-(fenil etoxi-L-alaninil)fosfato de (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. 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) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

242

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, en donde el virus se selecciona del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida y el virus de hepatitis B.

6. 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,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

243

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, que comprende además un agente antiviral diferente a un compuesto de fórmula (I).

10. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8 ó 9, en forma de una tableta o cápsula.

11. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8 ó 9 en forma de una solución, suspensión o jarabe.

12. El uso de un compuesto de fórmula (I) en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicació 1 para usarse en terapia médica.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

244

Resumen.

La presente invención se refiere a ciertos fosforamidatos de (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol y su uso en el tratamiento de infecciones retrovirales y hepatitis B.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

México, D.F. a 30 de Marzo del 2000.

El suscrito LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ perito traductor INGLES-ESPAÑOL, certifica que la anterior es una traducción fiel y correcta al idioma Español del documento adjunto.

México, D.F. a

LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

67

----- CARLOS HERMOSILLO PEREZ, notario cuarenta y cuatro del Distrito Federal, C E R T I F I C A que la presente copia fotostática que consta de sesenta y cinco fojas, es fiel reproducción de su original, que tuvo a la vista y con el cual la cotejó, habiéndose anotado el día de hoy, en el libro de registro de cotejos, con el número TRES MIL SETECIENTOS CUARENTA Y SEIS.----------

----- México, Distrito Federal, a teinta y uno de marzo de dos mil.----------



$22.- VEINTIDOS US DOLARES ..... IMPUESTO DE TIMBRE

Y DERECHOS CONSULARES

No. 207 / 903 Fecha 13/ABRIL/2000

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MEXICO

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por .....

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ/ NP 44, D.F.

.....

JOSE MARTIN HERNANDEZ M.
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
MEXICO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
MARTINA HERNANDEZ
25208

The Patent Office

00-008412

246

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed R. Mahoney

Dated 20 January 2000

247

Patents Form 1/77

The Patent Office

1/77

12FEB99 E424783-1 001030
P01/7700 0.00 - 9903090.0

Patents Act 1977
(Rule 16)

THE PATENT OFFICE
G
12 FEB 1999
RECEIVED BY POST

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your Reference	KC/PU3579
2.	Patent application number *(The Patent Office will fill in this part)*	9903090.0 12 FEB 1999
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN
	Patents ADP number *(if you know it)*	04735870003
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation	
4	Title of the invention	THERAPEUTIC COMPOUNDS
5	Name of your agent *(if you know one)*	KAREN CRAWLEY (SEE CONTINUATION SHEET)
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*	GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN, GB
	Patents ADP number *(if you know it)*	07289069001

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number	Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of Filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? *(Answer yes if:*
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.
See note (d))

YES

70

Patents Form 1/77

9. Enter number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1
Description	23
Claim(s)	2
Abstract	1
Drawing(s)	-

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority Documents	
Translations of priority documents	
Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
Request for preliminary examination and search *(Patent Form 9/77)*	
Request for substantive examination *(Patent Form 10/77)*	
Any other documents *(please specify)*	

11. **I/We request the grant of a patent on the basis of this application**

Signature: Karen Crawley **11 February 1999**

AGENT FOR THE APPLICANTS

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Kim Allen

0181-966 5721

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission form the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) *Notes*

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form*

If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

Patents Form 1/77

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
William Michael DADSON
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona MacLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

THERAPEUTIC COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to certain phosphoramidates of (1R, 4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol and their use in medical therapy.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Retroviruses form a sub-group of RNA viruses which, in order to replicate, must first "reverse transcribe" the RNA of their genome into DNA ("transcription" conventionally describes the synthesis of RNA from DNA). Once in the form of DNA, the viral genome may be incorporated into the host cell genome, allowing it to take advantage of the host cell's transcription/translation machinery for the purposes of replication. Once incorporated, the viral DNA is virtually indistinguishable from the host's DNA and, in this state, the virus may persist for the life of the cell.

A species of retrovirus, the Human immunodeficiency virus (HIV) has been reproducibly isolated from patients with AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) or with the symptoms that frequently precede AIDS. AIDS is an immunosuppressive or immunodestructive disease that predisposes subjects to fatal opportunistic infections. Characteristically, AIDS is associated with a progressive depletion of T-cells, especially the helper-inducer subset bearing the CD4 surface marker. HIV is cytopathic and appears to preferentially infect and destroy T-cells bearing the CD4 marker, and it is now generally recognized that HIV is the etiological agent of AIDS. Clinical conditions such as AIDS-related complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), Karposi's sarcoma, thrombocytopenic purpura, AIDS-related neurological conditions, such as AIDS dementia complex, multiple sclerosis or tropical paraparesis, and also anti-HIV antibody-positive and HIV-positive conditions, including such conditions in asymptomatic patients, are also conditions which may be treated by appropriate anti-viral therapy.

Another RNA virus which has been recognized as the causative agent of an increasingly serious international health problem is the non-A, non-B hepatitis virus. At least 80% of cases of chronic post-transfusional non-A, non-B hepatitis have been shown to be due to the virus now identified as hepatitis C and this virus probably accounts for virtually all cases of post-transfusional hepatitis in clinical settings where blood products are screened for hepatitis B. Whereas approximately half of the cases of acute hepatitis C infection resolve spontaneously over a period of months, the remainder become chronic and in many if not all such cases chronic active hepatitis ensues with the potential for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The structure of the hepatitis C virus genome has been elucidated and the virus has been characterized as a single stranded RNA virus with similarities to flaviviruses.

Hepatitis B virus (HBV) is a small DNA containing virus which infects humans. It is a member of the class of closely related viruses known as the hepadnaviruses, each member of which selectively infects either mammalian or avian hosts, such as the woodchuck and the duck. Recent insights into the mechanism of replication of the hepadnavirus genome indicate the importance of reverse transcription of an RNA intermediate, suggesting that the reverse transcriptase is a logical chemotherapeutic target. HBV is a viral pathogen of major world-wide importance. The virus is etiologically associated with primary hepatocellular carcinoma and is thought to cause 80% of the world's liver cancer. Clinical effects of infection with HBV range from headache, fever, malaise, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pains. Replication of the virus is usually controlled by the immune response, with a course of recovery lasting weeks or months in humans, but infection may be more severe leading to persistent chronic liver disease outlined above.

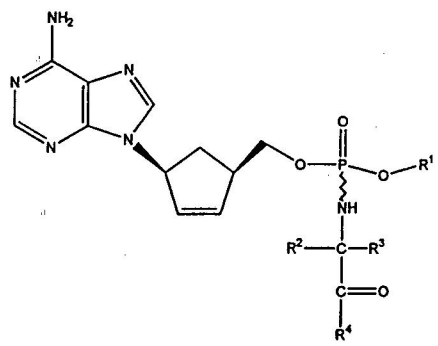
U.S. Patent No. 4,916,224 discloses 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro- carbocyclic nucleosides and their use in the treatment of HIV. WO 96/29336 discloses masked monophosphate nucleoside analogues for the treament of HIV. Wang et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, pp. 1585-1588, 1998) disclose the synthesis of L-carbocyclic 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyadensosine and its use in HIV infections.

It has now been discovered that certain phosphoramidates of (1R, 4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol are useful for the treatment of viral infections, particularly hepatitis B and retroviral infections, especially HIV. Compounds of the

present invention have pharmacokinetic properties which render them advantageous as therapeutic agents.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of formula (I)



(I)

R^1 is hydrogen; C_{1-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-14}aryl, or aralkyl;

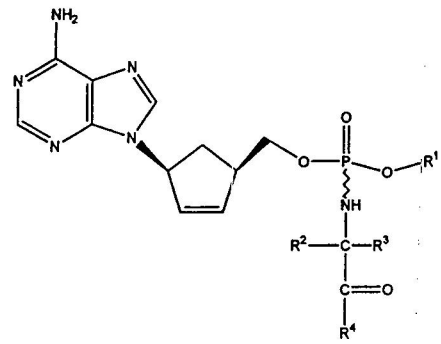
R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or aryl;

provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and their use in the treatment of viral infections.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention features compounds of formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl;

R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or C_{6-14}aryl;

provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and their use in the treatment of viral infections.

The term "alkyl" refers to a straight-chain or branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon radical containing the specified number of carbon atoms, or where no number is specified, preferably from 1 to about 10, more preferably from 1 to about 8 carbon atoms. Examples of alkyl radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-

propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, n-hexyl and the like.

The term "aryl" refers to a carbocyclic aromatic radical (such as phenyl or naphthyl) containing the specified number of carbon atoms, preferably from 6-14 carbon atoms, and more preferably from 6-10 carbon atoms, optionally substituted with one or more substitutents selected from C_{1-6} alkoxy (for example, methoxy), nitro, halogen (for example chloro), amino, carboxylate and hydroxy. Examples of aryl radicals include, but are not limited to phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, azulenyl, fluorenyl, anthracenyl and the like.

The term "pharmaceutically acceptable derivative", as used herein, means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester, or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives and prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a mammal (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may hereinafter be referred to as compounds according to the invention.

A further aspect of the present invention features a compound of formula (I) wherein R^1 is H or C_{6-14}aryl, R^2 is C_{1-6}alkyl, R^3 is hydrogen, and R^4 is OR^5 where R^5 is C_{1-6}alkyl.

A preferred aspect of the present invention features a compound of formula (I) wherein R^1 is C_{6-14}aryl, R^2 is methyl, R^3 is hydrogen, and R^4 is OR^5 where R^5 is methyl. More preferably, R^1 is phenyl.

In another aspect of the present invention there is provided compounds of formula (I)

wherein R^1 is hydrogen.

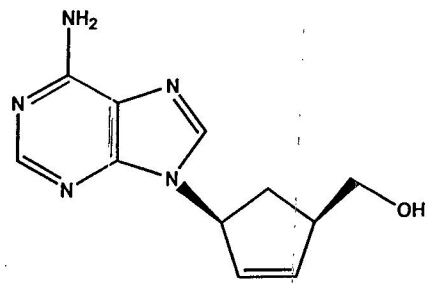
When R^2 and R^3 are different, the L-configuration of naturally occurring amino acids is preferred.

Physiologically acceptable salts of the compounds of the present invention include salts of organic carboxylic acids such as acetic, lactic, tartaric, malic, isethionic, lactobionic, and succinic acids, organic sulphonic acids, such as methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic and p-toluenesulphonic acids and inorganic acids, such as hydrochloric, sulphuric, phosphoric and sulphamic acids.

For therapeutic use, salts of compounds according to the invention will be physiologically acceptable, i.e. they will be salts derived from a physiologically acceptable acid. However, salts of acids which are not physiologically acceptable may also find use, for example, in the preparation or purification of a physiologically acceptable compound. All salts, whether or not derived from a physiologically acceptable acid, are within the scope of the present invention.

Compounds of formula (I) may be made by modifications of the procedures described in Biochem. Biophys. Res. Commun. 225:363-369, 1997.

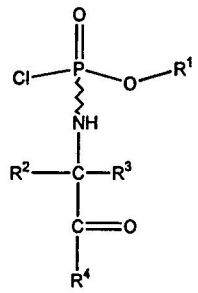
The present invention further includes a process for the preparation of a compound according to the invention which comprises reaction of a compound of formula (II)



(II)

with a compound of formula (III)

(III)



wherein R^1 – R^4 are as hereinbefore defined.

The reaction may be carried out in pyridine or pyridine-tetrahydrofuran in the presence of t-butyl magnesium chloride (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). The phosphochloridate intermediates may be prepared according to WO 96/29336.

One aspect of the invention features the compounds according to the invention for use in medical therapy, particularly for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections.

A further aspect of the invention features the compounds according to the invention for use in the manufacture of a medicament for the treatment of viral infections, particularly for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections.

Examples of retroviral infections which may be treated or prevented in accordance with the invention include human retroviral infections such as human immunodeficiency virus (HIV), HIV-1, HIV-2 and human T-cell lymphotropic virus (HTLV), for example, HTLV-I or HTLV-II infections. The compounds according to the invention are especially useful for the treatment of AIDS and related clinical conditions such as AIDS-related complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), AIDS-related neurological conditions, such as multiple sclerosis or tropical paraparesis, anti-HIV antibody-positive and HIV-positive conditions and thrombocytopenic purpura.

The compounds according to the invention are particularly applicable for the treatment of asymptomatic infections or diseases in humans caused by or associated with human retroviruses.

In a further aspect of the present invention there is provided a method for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections in a host comprising administering to said host a therapeutically effective amount of a compound according to the invention.

Another aspect of the present invention features the use of a compound according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of viral infections.

The compounds according to the invention may be employed in combination with other therapeutic agents for the treatment of the above infections or conditions. Other therapeutic agents may include agents that are effective for the treatment of viral infections or associated conditions such as reverse transcriptase inhibitors, for example, zidovudine or abacavir; (1 alpha, 2 beta, 3 alpha)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyclobutyl]-guanine [(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]-guanine); acyclic nucleosides (e.g. acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir); acyclic nucleoside phosphonates (e.g. (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine (HPMPC) or PMEA; ribonucleotide reductase inhibitors such as 2-acetylpyridine 5-[(2-chloroanilino)thiocarbonyl) thiocarbonohydrazone; other 2',3'-dideoxynucleosides such as 2',3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxyadenosine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-didehydrothymidine; protease inhibitors such as indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir; oxathiolane nucleoside analogues such as lamivudine, cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-5-fluorocytosine (FTC); 3'-deoxy-3'-fluorothymidine, 5-chloro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine, ribavirin, 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanine (H2G); tat inhibitors such as 7-chloro-5-(2-pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)one (Ro5-3335), 7-chloro-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amine (Ro24-7429); interferons such as α-interferon; renal excretion inhibitors such as probenecid; nucleoside transport inhibitors such as dipyridamole; pentoxifylline, N-acetylcysteine (NAC), Procysteine, α -trichosanthin, phosphonoformic acid, as well as immunomodulators such as interleukin II or thymosin,

granulocyte macrophage colony stimulating factors, erythropoetin, soluble CD_4 and genetically engineered derivatives thereof; or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) such as nevirapine (BI-RG-587), loviride (α -APA) and delavuridine (BHAP), and phosphonoformic acid, and 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ones NNRTIs such as (-)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one (L-743,726 or DMP-266), and quinoxaline NNRTIs such as isopropyl (2S)-7-fluoro-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)-quinoxalinecarboxylate (HBY1293). The component compounds of such combination therapy may be administered simultaneously, in either separate or combined formulations, or at different times, for example, sequentially such that a combined effect is achieved.

The compounds according to the invention, also referred to herein as the active ingredient, may be administered for therapy by any suitable route including oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal). It will be appreciated that the preferred route will vary with the condition and age of the recipient, the nature of the infection and the chosen active ingredient.

The amounts required of the active ingredient will depend upon a number of factors including the severity of the condition to be treated and the identity of the recipient and will ultimately be at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general however, for each of these utilities and indications, a suitable effective dose of a compound of formula (I) will be in the range of 0.01 to 100 mg per kilogram body weight of recipient per day, advantageously in the range of 1 to 70 mg per kilogram body weight per day, preferably in the range of 1 to 50 mg per kilogram body weight per day.

The desired dose is preferably presented as one, two, three or four or more subdoses administered at appropriate intervals throughout the day. These sub-doses may be administered in unit dosage forms, for example, containing about 0.5 to 2000 mg, preferably about 5, 25, 50, 150, 200, or 250 mg of active ingredient per unit dose form.

While it is possible for the active ingredient to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition. A further aspect of the present invention features pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a

pharmaceutically acceptable derivative thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The compositions of the present invention comprise at least one active ingredient, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally other therapeutic agents. Each carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipient thereof. Compositions include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration.

The compositions may conveniently be presented in unit dosage form prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately bringing in to association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

Compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets, sachets of granules or tablets (such as a swallowable, dispersible or chewable tablet) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored any may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. Tablets may be enteric coated.

Compositions suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

Compositions for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising for example cocoa butter or a salicylate.

Compositions suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

Compositions suitable for parenteral administration include aqueous and non-aqueous isotonic sterile injection solution which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The compositions may be presented in unit-dose or multidose sealed containers, for example, ampoules and vial, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

The active ingredient may also be presented in a composition comprising micrometer- or nanometer-size particles of active ingredient.

Preferred unit dosage compositions are those containing a daily dose or unit daily sub-dose (as herein above recited) or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above the composition of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents or taste masking agents.

A further aspect of the invention relates to kits to be used in the treatment of patients suffering from viral infections. These kits include one or more oral dosage of a compound of formula (I) and may include one or more additional therapeutic agents. By way of illustration, a kit of the invention may include one or more tablets, capsules, caplets, gelcaps or liquid formulations containing a compound of formula (I) and one or more tablets, capsules, caplets, gelcaps or liquid formulations containing a compound of formula (I) in dosage amounts within the ranges described above. The kits may include as an insert printed dosing information for the co-administration of the agents.

The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

Example 1

(+)-(1R, 4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(a) (1S, 4R)- tert-Butyl 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate

(+)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one (Chiroscience, Cambridge, England; 54.565 g, 0.500 mole) was dissolved in dry tetrahydrofuran (350 mL). Di-tert-butyl carbonate (Aldrich, 114.87 g, 0.510 mole as 97%) and 4-dimethylaminopyridine (Aldrich, 600 mg) were added to the stirred mixture. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residual orange solid was crystallized from toluene-hexanes to give title compound as white crystals (95.72 g, 91%), m.p. 85-86°C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)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).

Anal. Calcd. For $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 63.14; H, 7.21; N, 6.69. Found: C, 63.20; H, 7.26; N, 6.65.

(b) (+)-(1S, 4R)-tert-Butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate

A solution of (1S, 4R)- tert-butyl 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (part a of this example, 95.50 g, 0.456 mole) in tetrahydrofuran (500 mL)-water (50 mL) was added over 10 minutes to a vigorously stirred solution of sodium borohydride

(Aldrich, 21.96 g, 0.580 mole as 99%) in water (100 mL). The temperature was maintained below 35°C. After 2 hours, the solution was cooled to maintain the temperature below 25°C while concentrated hydrochloric acid (50 mL) was added over 10 minutes. Additional water (100 mL) was added to dissolve solid and the solution was extracted with toluene (4x300 mL). The combined organic layers were washed with 9:1 saturated sodium sulfate/saturated sodium carbonate (200 mL) and dried (sodium sulfate). Evaporation of solvents under reduced pressure left a colorless syrup which crystallized on stirring with hexanes (200 mL) to provide title compound as a fine white powder (87.16 g, 90%), m.p. 72-73°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.80 and 5.60 (two m, 2H), 4.58 (t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.35 (m overlapping water), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (m, 1H); $[\alpha]_{589}$ +2.80° (c 5.0, methanol).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Found: C, 61.87; H, 8.97; N, 6.55.

(c) (+)-(1S, 4R)-4-Amino-2-cyclopentene-1-methanol hydrochloride

(+)-(1S, 4R)-tert-Butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate (part b of this example, 10.66 g, 50.0 mmol) was refluxed in absolute ethanol (25 mL) with concentrated hydrochloric acid (5.0 mL, 60 mequiv) for 2.5 hours. Evaporation of volatiles left title compound as white solid; mass spectrum (ES): 114 (M+1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 7.9 (m, 3H), 6.03 and 5.75 (two 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). This solid was used immediately in the following example.

(d) (1R, 4S)-4-[(5-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopentene-1-methanol

A solution of (+)-(1S, 4R)-4-amino-2-cyclopentene-1-methanol hydrochloride (from deblocking of 10.66 g, 50.0 mmoles of (+)-(1S, 4R)-tert-butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate as described in part c of this example), 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (Aldrich, 16.40 g, 0.100 mole), and triethylamine (15.2 g, 0.150 mole) in 1-butanol (25 mL) was refluxed under nitrogen for 18 hours. The solution was cooled and 1 N sodium hydroxide (100 mL) added. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residual solid was chromatographed on silica gel. Title compound eluted with 5% methanol-chloroform as a pale yellow glass (10.8 g). Crystallization of such a sample from ethyl acetate gave title compound as white needles, m.p. 151-154°C; ^{1}H-

NMR (DMSO-d_6) δ: 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.93 and 5.82 (two 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).

(e) (1R, 4S)-4-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(1R, 4S)-4-[(5-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopentene-1-methanol (from part d of this example, 9.63 g, 40.0 mmol), triethylorthoformate (150 mL), and concentrated hydrochloric acid (14 mL) were stirred for 3 hours. Volatiles were evaporated and the residual solid was partitioned between chloroform (300 mL) and saturated aqueous sodium carbonate (100 mL). The aqueous layer was extracted with chloroform (2x100 mL). The combined chloroform layers were dried (sodium sulfate). Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residual yellow glass was chromatographed on silica gel. Elution with ethyl acetate gave title compound as white needles from ethyl acetate (7.45 g, 74%), m.p. 121-124°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.24 and 6.21 (two 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).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{11}N_4ClO$: C, 52.70; H, 4.42; N, 22.35; Cl, 14.14. Found: C, 52.81; H, 4.46; N, 22.31; 14.22.

(f) (+)-(1R, 4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(1R, 4S)-4-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (from part e of this example, 2.00 g, 7.98 mmol) was stirred in liquid ammonia (50 mL) in a Parr bomb at 25°C for 18 hours. Evaporation of volatiles and crystallization of the residual solid from methanol-acetonitrile gave title compound as white prisms (1.61 g, 87%), m.p. 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 and 5.95 (two 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); $[\alpha]_{589}$ +4.5° (c 0.5, methanol).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}N_5O$: C, 57.13; H, 5.67; N, 30.28. Found: C, 57.25; H, 5.67; N, 30.33.

Example 2

(1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate

(1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (Example 1, 925 mg, 4.00 mmol) was stirred in dry pyridine (100 mL) and *tert*-butyl magnesium chloride (Aldrich, 1 M in tetrahydrofuran, 4.3 mL) was added. After 15 minutes, a solution of phenyl methoxy-L-alaninyl phosphochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052) (2.22 g, 8.00 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. After 24 hours, additional *tert*-butyl magnesium chloride (4.4 mL) and phenyl methoxy-L-alaninyl phosphochloridate (2.22 g) were added and stirring continued for an additional 24 hours. Volatiles were removed and the residual gummy solid was partitioned between chloroform (200 mL) and water (50 mL). The chloroform layer was dried (sodium sulfate) and concentrated to a colorless glass. The glass was chromatographed on silica gel. Title compound was eluted with 5 % methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (1.02 g, 54%); high resolution mass spectrum calcd for $C_{21}H_{26}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 473.1702, found 473.1707; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H), 8.04 and 7.99 (two 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 and 3.71 (two s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 and 1.37 (two d, each J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): 3.12, 2.80.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{25}N_6O_5P \cdot 0.19\ CH_3OH \cdot 0.35\ H_2O$: C, 52.49; H, 5.50; N, 17.73. Found: C, 52.51; H, 5.49; N, 17.35.

Example 3

(1R, 4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-ethanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate

In the same manner as Example 2, (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol was reacted with phenyl ethoxy-L-alaninyl phosphochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5 % methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam; high resolution mass spectrum calcd for $C_{22}H_{28}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 487.1859, found 187.1841; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8.16 (s, 1H),

8.05 and 8.01 (two 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 overlapping 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 and 1.12 (two t, J= 7.0, 7.0 Hz, total 3H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6): δ 4.23 and 3.88.

Example 4
Anti-HIV Activity

The compound of Example 2 was tested for anti-HIV activity in MT_4 cells according to the method described by Averett, D.R., J. *Virol. Methods*, 23, 1989, 263-276 and was found to have an IC_{50} of 0.03 μM. This respresents approximately a 2700 fold change over the IC_{50} (80 μM)of the corresponding nucleoside analog, (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol.

Example 5

Anti-Hepatitis B Virus Activity

The compound of Example 2 was tested for anti- Hepatitis B Virus activity according to the method described by Jansen, R. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 37, No. 3, pp. 441-447, 1993, and was found to have an IC50 of 0.018 μM. This represents a 56 fold change over the IC50 (1.0 μM) of the corresponding nucleoside analog, (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol.

Example 6: Tablet Formulation

The following formulations A, B and C are prepared by wet granulation of the ingredients with a solution of povidone, followed by addition of magnesium stearate and compression.

Formulation A

	mg/tablet

Active Ingredient	250
Lactose B.P.	210
Povidone B.P.	15
Sodium Starch Glycollate	20
Magnesium Stearate	5
	500

Formulation B

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	150
Avicel PH 101	60
Povidone B.P.	15
Sodium Starch Glycollate	20
Magnesium Stearate	5
	500

Formulation C

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	200
Starch	50
Povidone	5
Magnesium Stearate	4
	359

The following formulations, D and E, are prepared by direct compression of the admixed ingredients. The lactose in formulation E is of the direct compression type (Dairy Crest-"Zeparox").

Formulation D

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Pregelatinized Starch NF15	150
	400

Formulation E

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	150
Avicel	100
	500

Formulation F (Controlled Release Formulation)

The formulation is prepared by wet granulation of the ingredients with a solution of povidone followed by the addition of magnesium stearate and compression.

	mg/tablet
Active Ingredient	500
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)	112
Lactose B.P.	53
Povidone B.P.	28
Magnesium Stearate	7
	700

Drug release takes place over a period of about 6-8 hours and is complete after 12 hours.

Example 7: Capsule Formulations

Formulation A

A capsule formulation is prepared by admixing the ingredients of formulation D in Example 6 above and filling into a two-part hard gelatin capsule. Formulation B (infra) is prepared in a similar manner.

Formulation B

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	143
Sodium Starch Glycollate	25
Magnesium Stearate	2
	420

Formulation C

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Macrogel 4000 B.P.	350
	600

Capsules of formulation C are prepared by melting the Macrogel 4000 B.P., dispersing the active ingredient in the melt and filling the melt into a two-part hard gelatin capsule.

Formulation D

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Lecithin	100
Arachis Oil	100
	450

Capsules of formulation D are prepared by dispersing the active ingredient in the lecithin and arachis oil and filling the dispersion into soft, elastic gelatin capsules.

Formulation E

	mg/capsule
Active Ingredient	150.0
Vitamin E TPGS	400.0
Polyethylene Glycol 400 NF	200.5
Propylene Glycol USP	39.5

Four (4) kilograms (kg) of Vitamin E TPGS (obtained from Eastman Chemical Co.) was heated at 50°C until liquefied. To the liquified Vitamin E TPGS, 2.005 kg of polyethylene glycol 400 (PEG400) (low aldehyde, <10 ppm, obtained from Union Carbide or Dow Chemical Co.) heated to 50°C was added and mixed until a homogeneous solution was formed. The resultant solution was heated to 65°C. 1.5 kg of active ingredient was dissolved in the liquefied solution of Vitamin E TPGS and PEG 400. 0.395 kg of propylene glycol at room temperature was added and mixed until a homogenous solution was formed. The solution was cooled to 28-35°C. The solution was then de-gassed. The mixture was preferably encapsulated at 28-35°C at a fill weight equivalent to 150 mg of volatiles-free compound, into Size 12 oblong, white opaque soft gelatin capsules using a capsule filling machine. The capsule shells were dried to a constant fill moisture of 3-6% water and a shell hardness of 7-10 Newtons, and placed in a suitable container.

Formulation F (Controlled Release Capsule)

The following controlled release capsule formulation is prepared by extruding ingredients a, b, and c using an extruder, followed by spheronization of the extrudate and drying. The dried pellets are then coated with release-controlling membrane (d) and filled into a two-piece, hard gelatin capsule.

	mg/capsule
(a) Active Ingredient	250
(b) Microcrystalline Cellulose	125
(c) Lactose B.P.	125

(d) Ethyl Cellulose	13
	513

Example 8: Injectable Formulation

Formulation A

	mg
Active Ingredient	200
Hydrochloric Acid Solution 0.1M or Sodium Hydroxide Solution 0.1M q.s. to pH	4.0 to 7.0
Sterile water q.s. to	10 ml

The active ingredient is dissolved in most of the water (35° - 40° C) and the pH adjusted to between 4.0 and 7.0 with the hydrochloric acid or the sodium hydroxide as appropriate. The batch is then made up to volume with water and filtered through a sterile micropore filter into a sterile 10 ml amber glass vial (type 1) and sealed with sterile closures and overseals.

Formulation B

Active Ingredient	125 mg
Sterile, Pyrogen-free, pH 7 Phosphate Buffer, q.s. to	25 ml

Example 9: Intramuscular Injection

Active Ingredient	200 mg
Benzyl Alcohol	0.10 g
Glycofurol 75	1.45 g
Water for injection q.s. to	3.00 ml

The active ingredient is dissolved in the glycofurol. The benzyl alcohol is then added and dissolved, and water added to 3 ml. The mixture is then filtered through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml amber glass vials (type 1).

Example 10: Syrup

Active Ingredient	250 mg
Sorbitol Solution	1.50 g
Glycerol	2.00 g
Sodium Benzoate	0.005 g
Flavor, Peach 17.42.3169	0.0125 ml
Purified Water q.s. to	5.00 ml

The active ingredient is dissolved in a mixture of the glycerol and most of the purified water. An aqueous solution of the sodium benzoate is then added to the solution, followed by addition of the sorbital solution and finally the flavor. The volume is made up with purified water and mixed well.

Example 11: Suppository

	mg/capsule suppository
Active Ingredient	250
Hard Fat, B.P. (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

One-fifth of the Witepsol H15 is melted in a steam-jacketed pan at 45°C maximum. The active ingredient is sifted through a 200µm sieve and added to the molten base with mixing, using a Silverson fitted with a cutting head, until a smooth dispersion is achieved. Maintaining the mixture at 45° C, the remaining Witepsol H15 is added to the suspension and stirred to ensure a homogenous mix. The entire suspension is passed through a 250µm stainless steel screen and, with continuous stirring, is allowed to cool to 45° C. At a temperature of 38° C to 40° C, 2.02 g of the mixture is filled into suitable, 2 ml plastic molds. The suppositories are allowed to cool to room temperature.

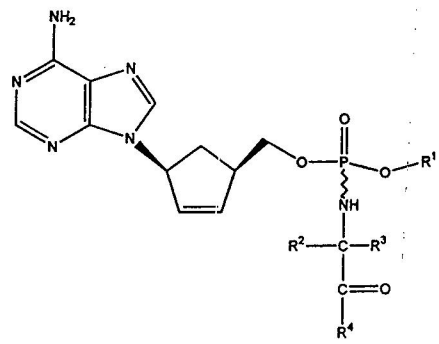
Example 12: Pessaries

	mg/pessary
Active Ingredient	250
Anhydrate Dextrose	380
Potato Starch	363
Magnesium Stearate	7
	1000

The above ingredients are mixed directly.

Claims

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl;

R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or C_{6-14}aryl;

provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein R^1 is C_{6-14}aryl.

3. (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

4. A method of treating a virus infection in a human comprising administering to said human an effective anti-virus treatment amount of a compound of formula (I) according to claim 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

5. The method according to claim 4 wherein the virus is selected from Human Immunodeficiency Virus and hepatitis B virus.

6. A method of treating a hepatitis B virus infection in a human comprising administering to said human an effective anti-hepatitis B treatment amount of (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

7. A compound according to any of claims 1 to 3 wherein the pharmaceutically acceptable derivative is a salt.

8. A pharmaceutical composition comprising an effective anti-viral amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

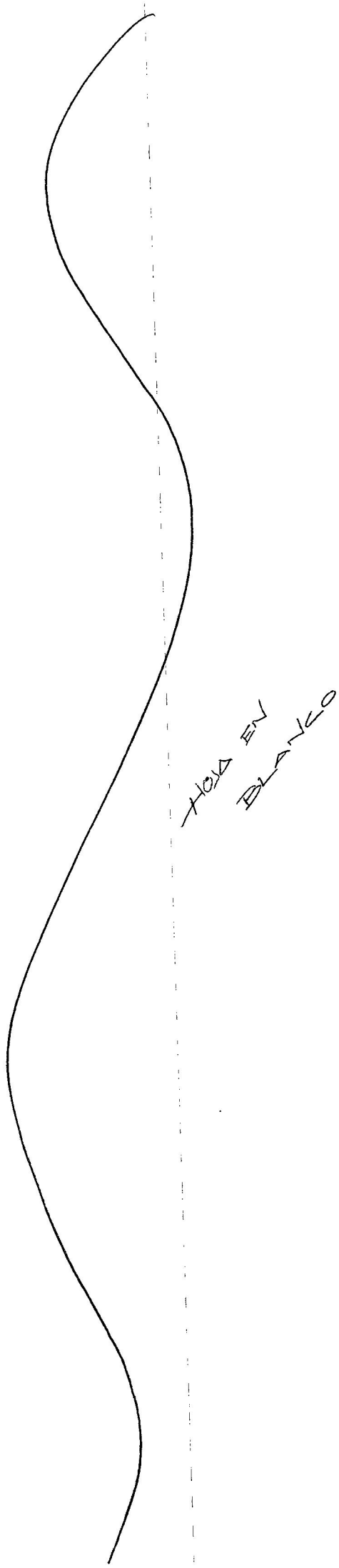
9. The pharmaceutical composition according to claim 8 , further comprising an antiviral agent other than a compound of formula (I).

10. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9 in the form of a tablet or capsule.

11. A pharmaceutical composition according to claim 8 or 9 in the form of a solution, suspension, or syrup.

12. Use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a virus infection.

13. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 for use in medical therapy.


HOJA EN
BLANCO

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

EXP. 008-412

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

19 de Enero 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A ESTO ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS ARCHIVOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS DE ESOS PAPELES DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO QUE REUNIO LOS REQUISITOS PARA SER CONCEDIDA UNA FECHA DE ARCHIVO BAJO LA 35 USC 111.

SOLICITUD NUMERO: ***60/170,205***

FECHA DE ARCHIVO: ***10 de Diciembre 1999***

SELLO

Por la Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(RUBRICA)

L.EDELEN

Oficial Certificador

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

264

Favor de escribir un signo de más (+) en este cuadro → [+]

Documento Número: PU3877

SOLICITUD PROVISIONAL PARA HOJA DE PUBLICACION DE PATENTE (Entidad Mayor)

Esto es en respuesta a una SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTE bajo el 37 CFR 1.53(c).

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre Propio (primero y siguientes si hay)	Apellido	Residencia (Ciudad y ya sea Estado o País Extranjero)
Susan Mary	**DALUGE**	**Chapel Hill, Carolina del Norte**
[ ] *Inventores adicionales nombrados en la página 2 anexa a esto*		

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caractéres)

COMPUESTOS TERAPEUTICOS

DIRECCION DE CORRESPONDENCIA

Dirigir toda la correspondencia a:

[ ] Número de Cliente [ ] → **[Lugar para el Número de Cliente]**
[Etiqueta de Código de Barras aquí]

[X] Firma o Nombre	**David J. Levy, VP**				
Dirección	**Glaxo Wellcome Inc.**				
Dirección	**Global Intelectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398**				
Ciudad	**Research Triangle Park**	Estado	**NC**	CP	**27709-3398**
País	**US**	Teléfono	**919-483-2192**	Fax	**919-483-7988**

METODO DE PAGO PARA IMPUESTOS POR ESTA SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTE (checar una)

[ ] Un cheque u orden de pago anexada para cubrir los impuestos
[X] El comisionado está autorizado para cargar los impuestos o cualquier crédito sobrepago para Depósito a la Cuenta Número **[07-1392]**

CANTIDAD DE IMPUESTOS ($)
[$150.00]

La invención se ha elaborado por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

[X] No.

[ ] Si, el nombre de la agencia del Gobierno de los E.U. y el número de contrato con el Gobierno son: _____

Respetuosamente exponemos,

FIRMA _____(rúbrica)_____ FECHA _____9 Diciembre 1999_____

NOMBRE ESCRITO O IMPRESO _____**Karen L. Prus**_____ REGISTRO NO. _____**39,337**_____
(si es necesario)

TELEFONO _____**919-483-2192**_____

USAR SOLO PARA PRESENTAR UNA SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTE

ENVIAR A: Box Provisional Application, Asistente del Comisionado para Patentes, Washington, DC 20231

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

COMPUESTOS TERAPEUTICOS

Campo de la Invención.

La presente invención se refiere a ciertos fosforamidatos 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 "transcribirse de manera inversa" el ARN de su genoma en el ADN (la "transcripción" convencionalmente describe la síntesis del ARN del ADN). Una vez en la forma del ADN, el genoma viral se puede incorporar dentro del genoma de la célula del huésped, permitiéndole tomar ventaja del mecanismo de transcripción/traducción de la célula del 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

266

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

267

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

Otro virus del 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 por 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 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.

LIC. MANUEL M. SOT
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

268

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 relacionados, 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

269

enfermedad del hígado, crónica, persistente, resumida anteriormente.

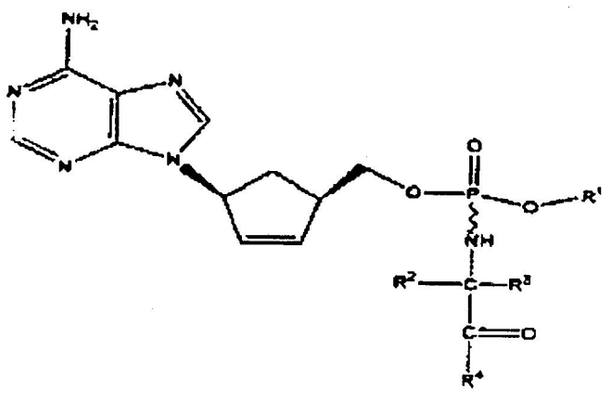
La Patente Estadounidense No. 4,916,224 describe nucleósidos de 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidro-carbocílicos y su uso en el tratamiento del VIH. La WO 96/29336 describe análogos de nucleósidos de monofosfato enmascarados para el tratamiento del VIH. Wang et al., (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

Sumario de la Invención.

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



(I)

R^1 es hidrógeno; arilo C_{1-14}; 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_{1-14}, o aralquilo;

R^4 es OR^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo;

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

271

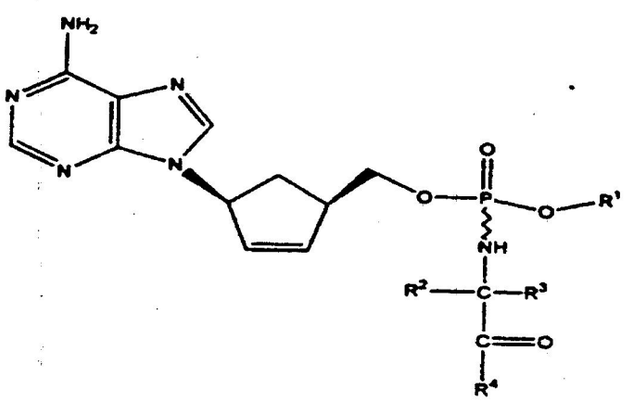
R^4 es OR^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo;

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

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

Descripción Detallada de la Invención.

La presente invención describe compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde:

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

272

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 hidróxi;

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^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

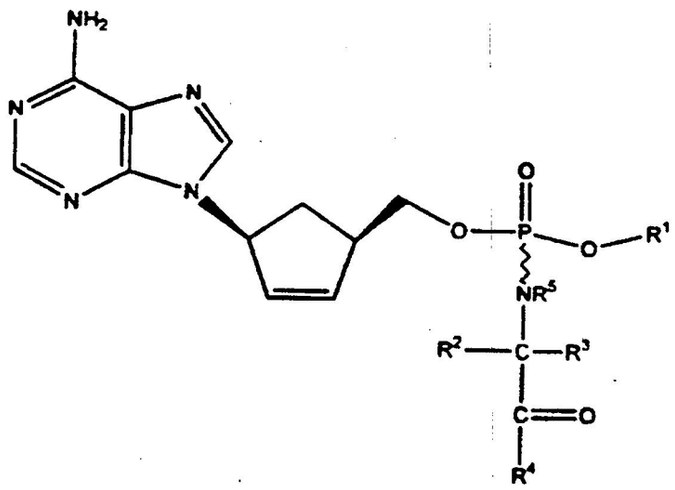
con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

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

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

273



(II)

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}

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

274

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, 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}, o aralquilo, en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, o aralquilo 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

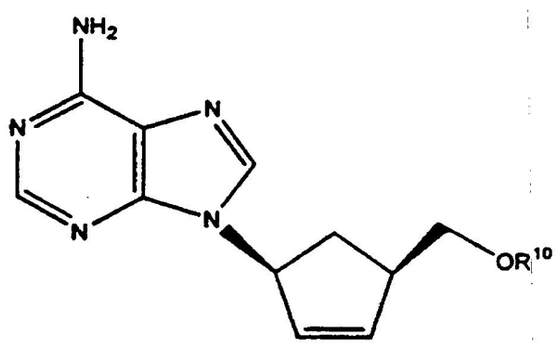
275

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}; o arilo C_{6-14}; o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6-miembros:

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

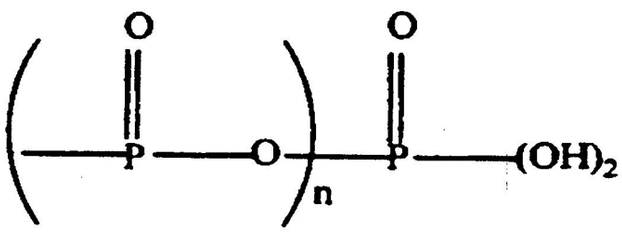
Un aspecto adicional de la presente invención describe un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R^{10} es

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL



en donde n es 0, 1, ó 2, y en donde R^{10} 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-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

277

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

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, indazilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo y similares.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

2-76

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 familiar a un comportamiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) relativo a las especies familiares.

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

Un aspecto adicional de la presente invención describe un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es H o arilo C_{6-14}, R^2 es alquilo C_{1-6}, R^3 es hidrógeno, y R^4 es OR^5 donde R^5 es alquilo C_{1-6}.

Un aspecto preferido de la presente invención describe un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es arilo C_{6-14}, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, y R^4

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

279

es OR^5 donde R^5 es metilo. Más preferiblemente, R^5 es fenilo.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno.

Cuando R^2 y R^3 son diferentes, se prefiere la configuración L de los aminoácidos que ocurren naturalmente.

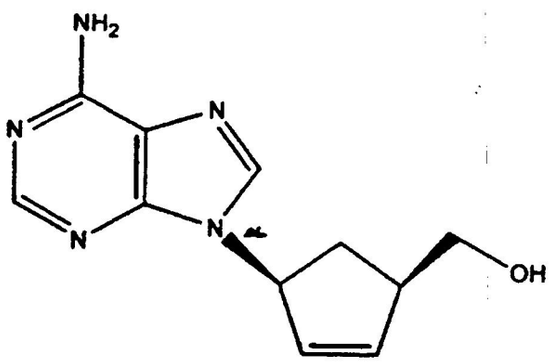
Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de una porción básica o ácida de la molécula. Las sales de una porción básica se forman por ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico, y 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

(por ejemplo, magnesio, calcio), amonio y sales de amonio.

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)

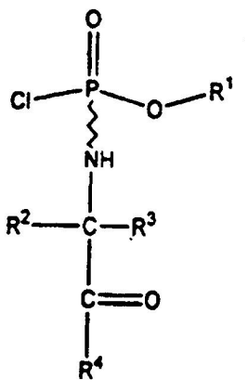


(IV)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

28

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

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

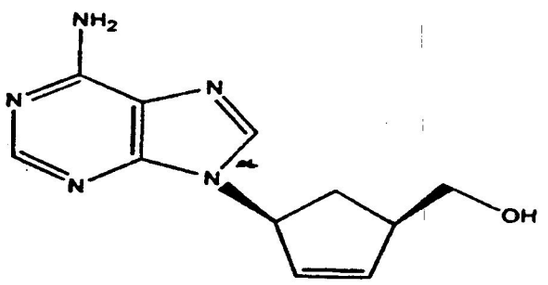
La reacción puede llevarse a cabo en piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de cloruro de t-butilo magnesio (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). Los intermediarios de fosfocloridato pueden prepararse de conformidad con WO 96/29336.

La presente invención incluye además un proceso para la preparación de un compuesto de

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

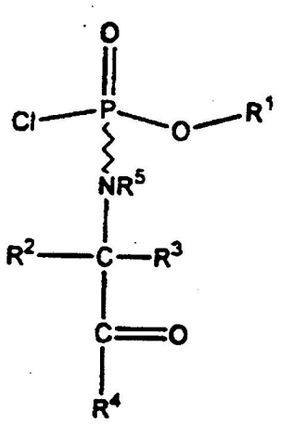
282

fórmula (II) 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 (II).

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — FRANCÉS

283

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.

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

284

Un aspecto de la invención describe los compuesto de conformidad con la invención para su uso en terapia médica, particularmente para el tratamiento 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 de infecciones virales, particularmente para el tratamiento de infecciones retrovirales e infecciones del virus de la hepatitis B.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

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.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de infecciones retrovirales 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.

Otro aspecto de la presente invención describe el uso de un compuesto de conformidad con la invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

286

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, acicloviro, valacicloviro, famcicloviro, ganciclovir, penciclovir); fosfonatos 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, 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonilo)tiocarbonohidrazona; 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

287

saquinaviro, indinaviro, ritonaviro, nelfinaviro, amprenaviro; 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'-fluororidina, 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 interluquin II o timosina, factores estimulante de colonia de granulocitos macrofagos, eritropoetina, CD4 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-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

246

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.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

289

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 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, ventajosamente en el rango de 1 hasta 70 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente en el rango de 1 hasta 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

La dosis deseada se presenta preferiblemente como una, dos, tres o cuatro o más 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.

Mientras es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarlo

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLÉS – ESPAÑOL

290

como un composición farmacéutica. Un aspecto adicional de la presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I) 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

291

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.

LIC. MANUEL M. SOTO

292

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

294

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 u 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

295

en cuestión, por ejemplos aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o agentes de mascado comestibles.

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

296

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 ($CDCl_3$)δ 1.50 (s, 9H), 2.24 (app

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

297

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

298

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, agua superpuesta), 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). Análisis 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES -- ESPAÑOL

299

(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 usó 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

300

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 di-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

301

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).

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

302

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

303

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), 43-3.95 (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 $C_{21}H_{25}N_6O_5P \cdot O.19\ CH3OH \cdot 0.35\ H_2O$: 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

309

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

305

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(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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

306

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

309

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

306

Análisis calculado para $C_{27}H_{29}N_6O_5P^-0.38\ H_2C\ 0.16\ CH_3CN$: 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

309

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

310

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

311

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

312

Ejemplo 10

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

313

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; ^{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 11

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 10 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,

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

314

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 12

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

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 13

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-purinil-9-

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

316

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 (H2O)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

317

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 14

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

318

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 15

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 16

Actividad Anti-Virus de Hepatitis B

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

319

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 fosforamidatos de fórmula (I) 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

320

Ejemplo 17: 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

321

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

322

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).

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

323

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 18: Formulaciones de Cápsulas.

Formulación A.

Una formulación de cápsula se preparó por la mezcla de los ingredientes de la formulación D en

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

324

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

325

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

326

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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

327

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

328

Ejemplo 19: 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

329

Formulación B.

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

Ejemplo 20: 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).

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

330

Ejemplo 21: 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 22: Supositorio.

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

2020

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

331

Una quinta parte del Witepsol H15 se fundió en un sartén de vapor cubierto a un máximo de 45°. 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 23: Pesarios.

	mg/pesario
Ingrediente Activo	250
Anhidrato de Dextrosa	380
Almidón de Papa	363

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

332

Estearato de Magnesio

1000

Los ingredientes anteriores se mezclaron directamente.

Ejemplo 24: 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=O 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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

333

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 25: 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 compuesto 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.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

334

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

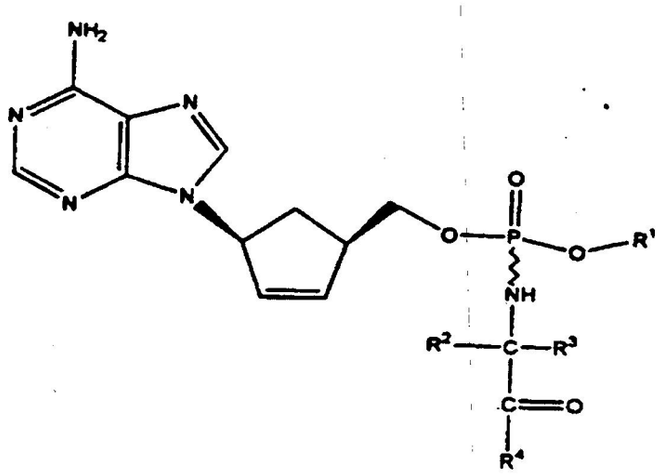
La vida media en el plasma humano del compuesto de la presente invención es de más de 10 veces mayor que aquella de los compuestos 1001 y 1093.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

335

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 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_{1-14}, o aralquilo;

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES — ESPAÑOL

R^4 es OR^5, NR^5 o SR^5, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o aralquilo; o NR^6 en donde R^6 es alquilo C_{1-6}, aralquilo, o arilo C_{6-14};

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

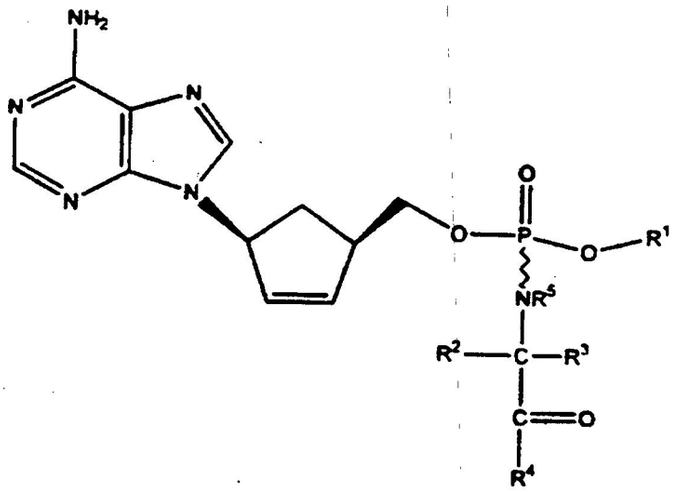
2. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación, en donde R^1 es arilo C_{6-14}.

3. O-(fenil metoxi-L-alaninilo)fosfato de (1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

337

4. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

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};

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

336

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, 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}, o arilo, en donde cada alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-8}, cicloalquenilo C_{5-8}, o arilo pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxi, alcoxi

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

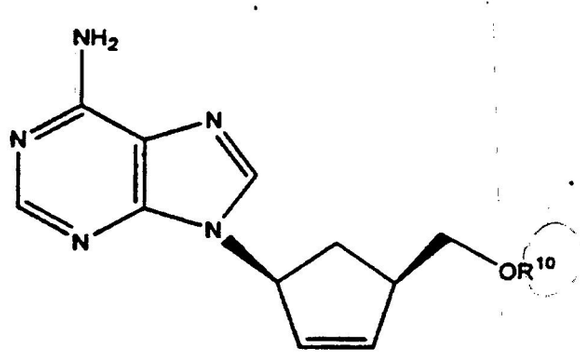
339

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_{6-14}; o R^2 y R^5 pueden juntos formar un anillo de 5- ó 6- miembros:

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (III)

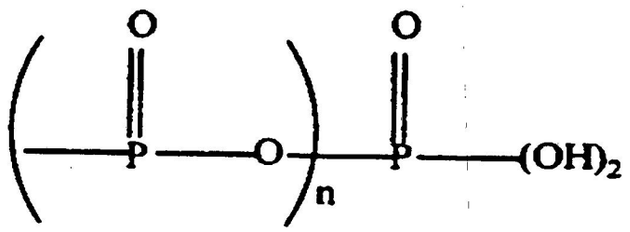


(III)

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

340

en donde R^{10} es



en donde n es 0, 1, ó 2, y en donde R^{10} es opcionalmente substituido por arilo C_{6-14}.

6. 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) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, en donde el virus se selecciona del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida y el virus de hepatitis B.

8. Un método de tratamiento de la infección por virus de hepatitis B en un humano, de

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

341

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.

9. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal.

10. 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.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, que comprende además un agente antiviral diferente a un compuesto de fórmula (I), (II), o (III).

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

342

12. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10 ó 11 en forma de una tableta o cápsula.

13. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10 ó 11 en forma de una solución, suspensión o jarabe.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus.

15. Un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) como se reivindica en cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5 para usarse en terapia médica.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑ

343

Resumen.

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

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito T
INGLES – ESPAÑOL

México, D.F. a 30 de Marzo del 2000.

El suscrito LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ perito traductor INGLES-ESPAÑOL, certifica que la anterior es una traducción fiel y correcta al idioma Español del documento adjunto.

México, D.F. a

LIC. MANUEL MARTIN SOTO GUTIERREZ.

LIC. MANUEL M. SOTO
Perito Traductor
INGLES – ESPAÑOL

167

----- CARLOS HERMOSILLO PEREZ, notario cuarenta y cuatro del Distrito Federal, C E R T I F I C A que la presente copia fotostática que consta de ochenta y dos fojas, es fiel reproducción de su original, que tuvo a la vista y con el cual la cotejó, habiéndose anotado el día de hoy, en el libro de registro de cotejos, con el número TRES MIL SETECIENTOS CUARENTA Y SEIS.----------

----- México, Distrito Federal, a teinta y uno de marzo de dos mil.----------

LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARIA 44 MEXICO, DISTRITO FEDERAL

168

$22.- VEINTIDOS US DOLARES
..... IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

No. 208/904 Fecha 13/ABRIL/2000

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MEXICO

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por .....
LIC. CARLOS HERMOSILLO PEREZ/ NP 44, D.F.
.....

JOSE MARTIN HERNANDEZ M.
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
MEXICO

00-008.412 345

PA 197554

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 19, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/170,205***
FILING DATE: ***December 10, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

12-13-99 A/PNOU 346

Please type a plus sign (+) inside this box → [+]

Docket Number:	PU3877

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Susan Mary	DALUGE	Chapel Hill, North Carolina

☐ *Additional inventors are being named on page 2 attached hereto*

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

THERAPEUTIC COMPOUNDS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to:

☐ Customer Number [ ] → *Place Customer Number Bar Code Label here*

OR

☒ Firm or Individual Name	David J. Levy, VP				
Address	Glaxo Wellcome Inc.				
Address	Global Intelectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398				
City	Research Triangle Park	State	NC	ZIP	27709-3398
Country	US	Telephone	919-483-2192	Fax	919-483-7988

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification — *Number of Pages* 41

☐ Drawing(s) — *Number of Sheets*

☐ Other (specify)

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees

☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 07-1392

FILING FEE AMOUNT ($): $150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen L. Prus DATE December 9, 1999

TYPED or PRINTED NAME Karen L. Prus REGISTRATION NO. *(if appropriate)* 39,337

TELEPHONE 919-483-2192

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

P19LARGE/REV04

Express Mail Label No. EL395890095US

jc518 U.S. PTO 12/10/99

60/170205 U.S. PTO 12/10/99

THERAPEUTIC COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to certain phosphoramidates of (1R, cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol and their use in medical therapy.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Retroviruses form a sub-group of RNA viruses which, in order to replicate, must first "reverse transcribe" the RNA of their genome into DNA ("transcription" conventionally describes the synthesis of RNA from DNA). Once in the form of DNA, the viral genome may be incorporated into the host cell genome, allowing it to take advantage of the host cell's transcription/translation machinery for the purposes of replication. Once incorporated, the viral DNA is virtually indistinguishable from the host's DNA and, in this state, the virus may persist for the life of the cell.

A species of retrovirus, the Human immunodeficiency virus (HIV) has been reproducibly isolated from patients with AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) or with the symptoms that frequently precede AIDS. AIDS is an immunosuppressive or immunodestructive disease that predisposes subjects to fatal opportunistic infections. Characteristically, AIDS is associated with a progressive depletion of T-cells, especially the helper-inducer subset bearing the CD4 surface marker. HIV is cytopathic and appears to preferentially infect and destroy T-cells bearing the CD4 marker, and it is now generally recognized that HIV is the etiological agent of AIDS. Clinical conditions such as AIDS-related complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), Karposi's sarcoma, thrombocytopenic purpura, AIDS-related neurological conditions, such as AIDS dementia complex, multiple sclerosis or tropical paraparesis, and also anti-HIV antibody-positive and HIV-positive conditions, including such conditions in asymptomatic patients, are also conditions which may be treated by appropriate anti-viral therapy.

Express Mail Label
EL395890095US

Another RNA virus which has been recognized as the causative agent of an increasingly serious international health problem is the non-A, non-B hepatitis virus. At least 80% of cases of chronic post-transfusional non-A, non-B hepatitis have been shown to be due to the virus now identified as hepatitis C and this virus probably accounts for virtually all cases of post-transfusional hepatitis in clinical settings where blood products are screened for hepatitis B. Whereas approximately half of the cases of acute hepatitis C infection resolve spontaneously over a period of months, the remainder become chronic and in many if not all such cases chronic active hepatitis ensues with the potential for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The structure of the hepatitis C virus genome has been elucidated and the virus has been characterized as a single stranded RNA virus with similarities to flaviviruses.

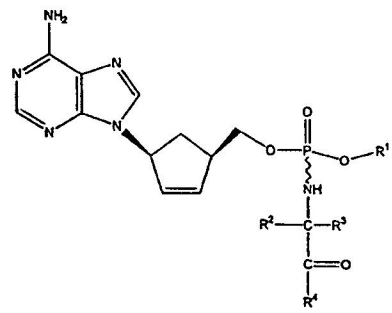
Hepatitis B virus (HBV) is a small DNA containing virus which infects humans. It is a member of the class of closely related viruses known as the hepadnaviruses, each member of which selectively infects either mammalian or avian hosts, such as the woodchuck and the duck. Recent insights into the mechanism of replication of the hepadnavirus genome indicate the importance of reverse transcription of an RNA intermediate, suggesting that the reverse transcriptase is a logical chemotherapeutic target. HBV is a viral pathogen of major world-wide importance. The virus is etiologically associated with primary hepatocellular carcinoma and is thought to cause 80% of the world's liver cancer. Clinical effects of infection with HBV range from headache, fever, malaise, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pains. Replication of the virus is usually controlled by the immune response, with a course of recovery lasting weeks or months in humans, but infection may be more severe leading to persistent chronic liver disease outlined above.

U.S. Patent No. 4,916,224 discloses 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro- carbocyclic nucleosides and their use in the treatment of HIV. WO 96/29336 discloses masked monophosphate nucleoside analogues for the treament of HIV. Wang et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, pp. 1585-1588, 1998) disclose the synthesis of L-carbocyclic 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyadensosine and its use in HIV infections.

It has now been discovered that certain phosphoramidates of (1R, cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol are useful for the treatment of viral infections, particularly hepatitis B and retroviral infections, especially HIV. Compounds of the present invention have pharmacokinetic properties which render them advantageous as therapeutic agents.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of formula (I)



(I)

R^1 is hydrogen; C_{1-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-14}aryl, or aralkyl;

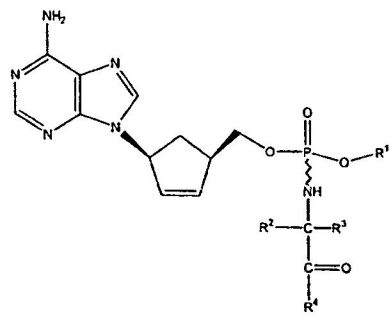
R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or aryl;

provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and their use in the treatment of viral infections.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention features compounds of formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

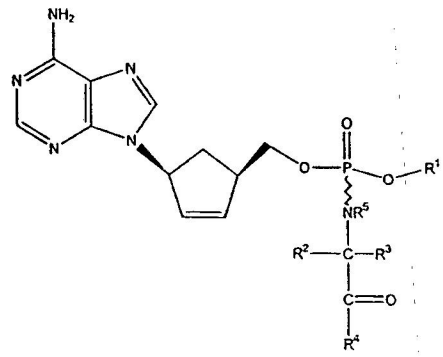
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl;

R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or C_{6-14}aryl;

provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and their use in the treatment of viral infections.

Another aspect of the present invention features compounds of formula (II)



(II)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, hydroxy, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, -$CONHR^6$, and -$CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl or C_{6-14}aryl;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen or C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl wherein each C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, C_{6-14}aryl or aralkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, halo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, aminodialkyl, -SH, thioalkyl, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, -$CONHR^6$, and -$CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl or C_{6-14}aryl; or R^2 and R^3 can together form a 3 to 8-membered ring;

R^4 is -OR^8, -NR^8R^9 or -SR^8, where R^8 and R^9, which may be the same or different, are independently selected from hydrogen; or C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, or aralkyl, wherein each C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, or aralkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, aminodialkyl, -SH, thioalkyl, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, -$CONHR^6$, and -$CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl

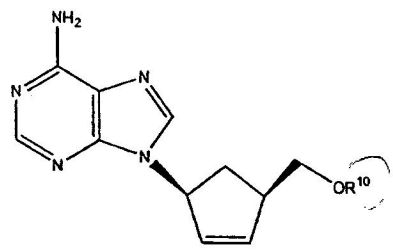
352

or C_{6-14}aryl;

R^5 is hydrogen; C_{1-8}alkyl; or C_{6-14}aryl; or R^2 and R^5 may together form a 5- or 6-membered ring;

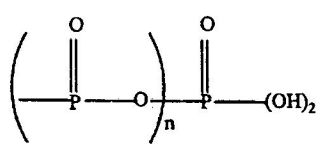
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

A further aspect of the present invention features a compound of formula (III)



(III)

wherein R^{10} is



wherein n is 0,1, or 2, and wherein R^{10} is optionally substituted by C_{6-14}aryl.

The compounds of the present invention include diastereomers differing in the absolute configuration at phosphorus. Diastereomers may be present as a single isomer or as mixtures of diastereomers.

The term "alkyl" refers to a straight-chain or branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon radical containing the specified number of carbon atoms, or where no number is specified, preferably from 1 to about 10, more preferably from 1 to about 8 carbon atoms. Examples of alkyl radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, n-hexyl and the

like.

The term "aryl" refers to a carbocyclic aromatic radical (such as phenyl or naphthyl) containing the specified number of carbon atoms, preferably from 6-14 carbon atoms, and more preferably from 6-10 carbon atoms, optionally substituted with one or more substitutents selected from C_{1-6} alkoxy (for example, methoxy), nitro, halogen (for example chloro), amino, carboxylate and hydroxy. Examples of aryl radicals include, but are not limited to phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, azulenyl, fluorenyl, anthracenyl and the like.

The term "pharmaceutically acceptable derivative", as used herein, means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester, or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives and prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a mammal (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Compounds of formula (I), (II), and (III) and their pharmaceutically acceptable derivatives may hereinafter be referred to as compounds according to the invention.

A further aspect of the present invention features a compound of formula (I) wherein R^1 is H or C_{6-14}aryl, R^2 is C_{1-6}alkyl, R^3 is hydrogen, and R^4 is OR^5 where R^5 is C_{1-6}alkyl.

A preferred aspect of the present invention features a compound of formula (I) wherein R^1 is C_{6-14}aryl, R^2 is methyl, R^3 is hydrogen, and R^4 is OR^5 where R^5 is methyl. More preferably, R^1 is phenyl.

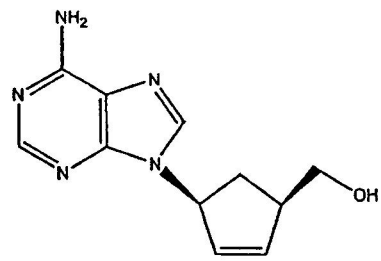
In another aspect of the present invention there is provided compounds of formula (I) wherein R^1 is hydrogen.

When R^2 and R^3 are different, the L-configuration of naturally occurring amino acids is preferred.

Physiologically acceptable salts of the compounds of the present invention include salts of a basic or acidic portion of the molecule. Salts of a basic moiety are formed by organic carboxylic acids such as acetic, lactic, tartaric, malic, isethionic, lactobionic, and succinic acids, organic sulphonic acids, such as methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic and p-toluenesulphonic acids and inorganic acids, such as hydrochloric, sulphuric, phosphoric and sulphamic acids. Salts of an acidic moiety are formed by an appropriate base , such as an alkali metal (for example, sodium), an alkaline earth (for example, magnesium, calcium), ammonium and ammonium salts.

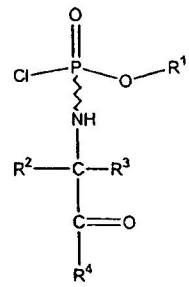
Compounds of formula (I) and (II) may be made by modifications of the procedures described in Biochem. Biophys. Res. Commun. 225:363-369, 1997.

The present invention futher includes a process for the preparation of a compound Of formula (I) which comprises reaction of a compound of formula (IV)



(IV)

with a compound of formula (V)

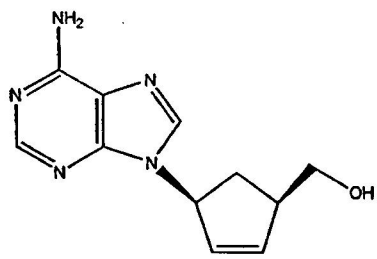


(V)

wherein R^1 – R^4 are as hereinbefore defined for formula (I).

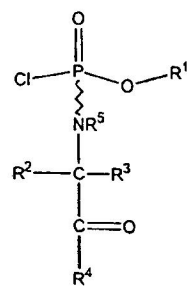
The reaction may be carried out in pyridine, pyridine-tetrahydrofuran or acetonitrile in the presence of t-butyl magnesium chloride (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). The phosphochloridate intermediates may be prepared according to WO 96/29336.

The present invention futher includes a process for the preparation of a compound Of formula (II) which comprises reaction of a compound of formula (IV)



(IV)

with a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 – R^5 are as hereinbefore defined for formula (II).

The reaction may be carried out in pyridine, pyridine-tetrahydrofuran or acetonitrile in the presence of t-butyl magnesium chloride (Balzarini et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225:363-369 (1996). The phosphochloridate intermediates may be prepared according to WO 96/29336.

O-monophosphate compounds of formula (III) may be prepared by treating a compound of formula (IV) with an appropriate phosphorylating agent, e.g. phosphoryl chloride as in M. Yoshikawa, T. Kato and T. Takenishi, Bulletin Chem. Soc Japan, 1969, 42, 3505. The corresponding O-di and O-triphosphates may be prepared by the method of N. C. Mishra and A. D. Broom, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 1276 or by the methods described in "Nucleotide Analogs" K.H. Sheit, John Wiley and Sons, New York 1980, pp.211-215, and D. E. Hoard and D. G. Ott, J. Amer, Chem Soc. 1965, 87, 1785.

Compounds of formula (III) may also be prepared by any method known in the art.

One aspect of the invention features the compounds according to the invention for use in medical therapy, particularly for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections.

A futher aspect of the invention features the compounds according to the invention for use in the manufacture of a medicament for the treatment of viral infections, particularly for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections.

Examples of retroviral infections which may be treated or prevented in accordance with the invention include human retroviral infections such as human immunodeficiency virus (HIV), HIV-1, HIV-2 and human T-cell lymphotropic virus (HTLV), for example, HTLV-I or HTLV-II infections. The compounds according to the invention are especially useful for the treatment of AIDS and related clinical conditions such as AIDS-related complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), AIDS-related neurological conditions, such as multiple sclerosis or tropical paraparesis, anti-HIV antibody-positive and HIV-positive conditions and thrombocytopenic purpura.

The compounds according to the invention are particularly applicable for the treatment of asymptomatic infections or diseases in humans caused by or associated with human retroviruses.

In a further aspect of the present invention there is provided a method for the treatment of retroviral infections and hepatitis B virus infections in a host comprising administering to said host a therapeutically effective amount of a compound according to the invention.

Another aspect of the present invention features the use of a compound according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of viral infections.

The compounds according to the invention may be employed in combination with other therapeutic agents for the treatment of the above infections or conditions. Other

therapeutic agents may include agents that are effective for the treatment of viral infections or associated conditions such as reverse transcriptase inhibitors, for example, zidovudine or abacavir; (1 alpha, 2 beta, 3 alpha)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyclobutyl]guanine [(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanine);acyclic nucleosides (e.g. acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir); acyclic nucleoside phosphonates (e.g. (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine (HPMPC) or PMEA or PMPA; ribonucleotide reductase inhibitors such as hydroxyurea, 2-acetylpyridine 5-[(2-chloroanilino)thiocarbonyl) thiocarbonohydrazone; other 2',3'-dideoxynucleosides such as 2',3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxyadenosine, 2',3'-dideoxyinosine, 3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T); protease inhibitors such as saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir; oxathiolane nucleoside analogues such as lamivudine, cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-5-fluorocytosine (FTC); 3'-deoxy-3'-fluorothymidine, 5-chloro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine, ribavirin, 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanine (H2G); tat inhibitors such as 7-chloro-5-(2-pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)one (Ro5-3335), 7-chloro-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amine (Ro24-7429); interferons such as α-interferon; renal excretion inhibitors such as probenecid; nucleoside transport inhibitors such as dipyridamole; pentoxifylline, N-acetylcysteine (NAC), Procysteine, α -trichosanthin, phosphonoformic acid, as well as immunomodulators such as interleukin II or thymosin, granulocyte macrophage colony stimulating factors, erythropoetin, soluble CD_4 and genetically engineered derivatives thereof; or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) such as nevirapine (BI-RG-587), loviride (α -APA) and delavuridine (BHAP), and phosphonoformic acid, and 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ones NNRTIs such as (-)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one (L-743,726 or DMP-266), and quinoxaline NNRTIs such as isopropyl (2S)-7-fluoro-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)-quinoxalinecarboxylate (HBY1293). The component compounds of such combination therapy may be administered simultaneously, in either separate or combined formulations, or at different times, for example, sequentially such that a combined effect is achieved.

The compounds according to the invention, also referred to herein as the active ingredient, may be administered for therapy by any suitable route including oral, rectal, nasal, topical

(including buccal and sublingual), vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal). It will be appreciated that the preferred route will vary with the condition and age of the recipient, the nature of the infection and the chosen active ingredient.

The amounts required of the active ingredient will depend upon a number of factors including the severity of the condition to be treated and the identity of the recipient and will ultimately be at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general however, for each of these utilities and indications, a suitable effective dose of a compound of formula (I) will be in the range of 0.01 to 100 mg per kilogram body weight of recipient per day, advantageously in the range of 1 to 70 mg per kilogram body weight per day, preferably in the range of 1 to 50 mg per kilogram body weight per day.

The desired dose is preferably presented as one, two, three or four or more subdoses administered at appropriate intervals throughout the day. These sub-doses may be administered in unit dosage forms, for example, containing about 0.5 to 2000 mg, preferably about 5, 25, 50, 150, 200, or 250 mg of active ingredient per unit dose form.

While it is possible for the active ingredient to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition. A further aspect of the present invention features pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The compositions of the present invention comprise at least one active ingredient, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally other therapeutic agents. Each carrier must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipient thereof. Compositions include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration.

The compositions may conveniently be presented in unit dosage form prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately bringing in to association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

Compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets, sachets of granules or tablets (such as a swallowable, dispersible or chewable tablet) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored any may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. Tablets may be enteric coated.

Compositions suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

Compositions for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising for example cocoa butter or a salicylate.

Compositions suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

Compositions suitable for parenteral administration include aqueous and non-aqueous isotonic sterile injection solution which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The compositions may be presented in unit-dose or multidose sealed containers, for example, ampoules and vial, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

The active ingredient may also be presented in a composition comprising micrometer- or nanometer-size particles of active ingredient.

Preferred unit dosage compositions are those containing a daily dose or unit daily sub-dose (as herein above recited) or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above the composition of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents or taste masking agents.

A further aspect of the invention relates to kits to be used in the treatment of patients suffering from viral infections. These kits include one or more oral dosage of a compound of formula (I), (II), (III) and may include one or more additional therapeutic agents. By way of illustration, a kit of the invention may include one or more tablets, capsules, caplets, gelcaps or liquid formulations containing a compound of formula (I) and one or more tablets,capsules, caplets, gelcaps or liquid formulations containing a compound of formula

(I) in dosage amounts within the ranges described above. The kits may include as an insert printed dosing information for the co-administration of the agents.

The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

Example 1

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(a) (1S, 4R)- tert-Butyl 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate

(+)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one (Chiroscience, Cambridge, England; 54.565 g, 0.500 mole) was dissolved in dry tetrahydrofuran (350 mL). Di-tert-butyl carbonate (Aldrich, 114.87 g, 0.510 mole as 97%) and 4-dimethylaminopyridine (Aldrich, 600 mg) were added to the stirred mixture. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residual orange solid was crystallized from toluene-hexanes to give title compound as white crystals (95.72 g, 91%), m.p. 85-86°C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}NO_3$: C, 63.14; H, 7.21; N, 6.69. Found: C, 63.20; H, 7.26; N, 6.65.

(b) (1S,cis)-tert-Butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate

A solution of (1S, 4R)- tert-butyl 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (part a of this example, 95.50 g, 0.456 mole) in tetrahydrofuran (500 mL)-water (50 mL) was added over 10 minutes to a vigorously stirred solution of sodium borohydride (Aldrich, 21.96 g, 0.580 mole as 99%) in water (100 mL). The temperature was maintained below 35°C. After 2 hours, the solution was cooled to maintain the temperature below 25°C while concentrated hydrochloric acid (50 mL) was added over 10 minutes. Additional water (100 mL) was added to dissolve solid and the solution

was extracted with toluene (4x300 mL). The combined organic layers were washed with 9:1 saturated sodium sulfate/saturated sodium carbonate (200 mL) and dried (sodium sulfate). Evaporation of solvents under reduced pressure left a colorless syrup which crystallized on stirring with hexanes (200 mL) to provide title compound as a fine white powder (87.16 g, 90%), m.p. 72-73°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.80 and 5.60 (two m, 2H), 4.58 (t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.35 (m overlapping water), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (m, 1H); $[\alpha]_{589}^{20}$ +2.80° (c 5.0, methanol).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Found: C, 61.87; H, 8.97; N, 6.55.

(c) (1R,cis)-4-Amino-2-cyclopentene-1-methanol hydrochloride

(1S,cis)-tert-Butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate (part b of this example, 10.66 g, 50.0 mmol) was refluxed in absolute ethanol (25 mL) with concentrated hydrochloric acid (5.0 mL, 60 mequiv) for 2.5 hours. Evaporation of volatiles left title compound as white solid; mass spectrum (ES): 114 (M+1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7.9 (m, 3H), 6.03 and 5.75 (two 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). This solid was used immediately in the following example.

(d) (1R,cis)-4-[(5-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopentene-1-methanol

A solution of (+)-(1R,cis)-4-amino-2-cyclopentene-1-methanol hydrochloride (from deblocking of 10.66 g, 50.0 mmoles of (+)-(1S,cis)-tert-butyl N-[4-(hydroxymethyl)-2-cyclopenten-1-yl]carbamate as described in part c of this example), 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (Aldrich, 16.40 g, 0.100 mole), and triethylamine (15.2 g, 0.150 mole) in 1-butanol (25 mL) was refluxed under nitrogen for 18 hours. The solution was cooled and 1 N sodium hydroxide (100 mL) was added. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residual solid was chromatographed on silica gel. Title compound eluted with 5% methanol-chloroform as a pale yellow glass (10.8 g). Crystallization of such a sample from ethyl acetate gave title compound as white

364

needles, m.p. 144-146°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.93 and 5.82 (two 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).

Anal. Calcd. for $C_{10}H_{13}N_4ClO$: C, 49.90; H, 5.44; N, 23.28. Found: C, 49.92; H, 5.57; N, 23.10.

(e) (1R,cis)-4-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(1R,cis)-4-[(5-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopentene-1-methanol (from part d of this example, 9.63 g, 40.0 mmol), triethylorthoformate (150 mL), and concentrated hydrochloric acid (14 mL) were stirred for 3 hours. Volatiles were evaporated and the residual solid was partitioned between chloroform (300 mL) and saturated aqueous sodium carbonate (100 mL). The aqueous layer was extracted with chloroform (2x100 mL). The combined chloroform layers were dried (sodium sulfate). Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residual yellow glass was chromatographed on silica gel. Elution with ethyl acetate gave title compound as white needles from ethyl acetate (7.45 g, 74%), m.p. 121-124°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.24 and 6.21 (two 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).

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{11}N_4ClO$: C, 52.70; H, 4.42; N, 22.35; Cl, 14.14. Found: C, 52.81; H, 4.46; N, 22.31; 14.22.

(f) (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol

(1R,cis)-4-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (from part e of this example, 2.00 g, 7.98 mmol) was stirred in liquid ammonia (50 mL) in a Parr bomb at 25°C for 18 hours. Evaporation of volatiles and crystallization of the residual solid from methanol-acetonitrile gave title compound as white prisms (1.61 g, 87%), m.p. 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 and 5.95 (two 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, methanol).

365

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}N_5O$: C, 57.13; H, 5.67; N, 30.28. Found: C, 57.25; H, 5.67; N, 30.33.

Example 2

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphoramidate

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 925 mg, 4.00 mmol) was stirred in dry pyridine (100 mL) and *tert*-butyl magnesium chloride (Aldrich, 1 M in tetrahydrofuran, 4.3 mL) was added. After 15 minutes, a solution of phenyl(methoxy-L-alaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052) (2.22 g, 8.00 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. After 24 hours, additional *tert*-butyl magnesium chloride (4.4 mL) and phenyl(methoxy-L-alaninyl)phosphorochloridate (2.22 g) were added and stirring continued for an additional 24 hours. Volatiles were removed and the residual gummy solid was partitioned between chloroform (200 mL) and water (50 mL). The chloroform layer was dried (sodium sulfate) and concentrated to a colorless glass. The glass was chromatographed on silica gel. Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (1.02 g, 54%); high resolution mass spectrum calcd for $C_{21}H_{26}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 473.1702, found 473.1707; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 and 7.99 (both 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 and 3.71 (two s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 and 1.37 (two d, each J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): 3.12, 2.80.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{25}N_6O_5P \cdot 0.19\ CH3OH \cdot 0.35\ H_2O$: C, 52.49; H, 5.50; N, 17.73. Found: C, 52.51; H, 5.49; N, 17.35.

Example 3

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl ethoxy-L-alaninyl)phosphate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1) was reacted with phenyl(ethoxy-L-alaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam; high resolution mass spectrum calcd for $C_{22}H_{28}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 487.1859, found 187.1841; ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 and 8.01 (both 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 overlapping 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 and 1.12 (two t, J= 7.0, 7.0 Hz, total 3H); ^{31}P-NMR (DMSO-d_6) 4.23, 3.88.

Example 4

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(methoxy)-D-alaninyl)phosphoramidate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 200 mg, 0.860 mmol) was reacted with phenyl(methoxy-D-alaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (290 mg, 71%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 and 8.01 (both 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.

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{25}N_6O_5P$-0.48 H_2O: C, 52.43; H, 5.44; N, 17.47. Found: C, 52.43; H, 5.43; N, 17.43.

Example 5

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(benzyloxy)-L-alaninyl)phosphoramidate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 200 mg, 0.860 mmol) was reacted with phenyl(benzyloxy-L-alaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (270 mg, 57%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 and 7.985 (both 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.

Anal. Calcd. for $C_{27}H_{29}N_6O_5P \cdot 0.47\ H_2O$: C, 58.22; H, 5.42; N, 15.09. Found: C, 58.22; H, 5.44; N, 14.84.

Example 6

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(methoxy)-L-phenylalaninyl)phosphoramidate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 500 mg, 2.16 mmol) was reacted with phenyl(methoxy-L-phenylalaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (500 mg, 42%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.14 and 8.13 (both s, total 1H), 8.01 and 7.985 (both s, total 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.00 and 6.98 (both br s, total 2H), 6.1 (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.

Anal. Calcd. for $C_{27}H_{29}N_6O_5P \cdot 0.38\ H_2O \cdot 0.16\ CH_3CN$: C, 58.39; H, 5.42; N, 15.35. Found: C, 58.39; H, 5.41; N, 15.36.

Example 7

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(ethoxy)-L-phenylalaninyl]phosphoramidate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 150 mg, 0.27 mmol) was reacted with phenyl(methoxy-L-phenylalaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (120 mg, 80%); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.38 (two s, 1H), 7.83 (two s, 1H), 7.0-7.3 (m, 10H), 6.25 (broad s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.7-4.3 (m, 5H), 2,6-3.2 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (two t, 3H); ^{31}P-NMR ($CDCl_3$) δ 3.86. Mass spectrum calcd for $C_{28}H_{31}N_6O_5P$ $(M+H)^+$ *m/z* 563, found 563.

Anal. Calcd. for $C_{28}H_{31}N_6O_5P \cdot 2/3\ H_2O$ C, 58.53; H, 5.67; N, 14.63. Found: C, 58.77; H, 5.51; N, 14.65.

Example 8

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(L-phenylalaninyl)phosphoramidate Disodium Salt

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(methoxy)-L-phenylalaninyl]phosphoramidate (0.060 g, 0.11 mmoles) was suspended in solution of triethylamine (2 mL) and deionized water (2 mL) and stirred at room temperature for 18 hours. The volatiles were removed by spin evaporation *in vacuo* and the residue was dissolved in water (20 mL), extracted with dichloromethane (2x20 mL), and purified by anion exchange chromatography on a Sep-Pak® Vac 35cc Accell™ Plus QMA cartridge (Waters Corp., P/N WAT054725) (HCO_3^- form) with an aqueous ammonium bicarbonate buffer (0 - 0.5 M gradient, 1 L). The appropriate fractions were combined and the volatiles were removed by spin evaporation *in vacuo*. The residue was twice dissolved in deionized water and spin evaporated *in vacuo* to give the title compound as an ammonium salt. This salt was dissolved in deionized water and passed through a Sep-Pak® Vac 20cc Accell™ Plus

CM cartridge (Waters Corp., P/N WAT054675) (Na^+ form) using deionized water. Lyophilization of the appropriate fractions left the title compound disodium salt 3.2 hydrate as a white solid (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^-).

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_6Na_2O_5P$ 3.2 H_2O: C, 42.89; H, 4.93; N, 15.01. Found: C, 42.92; H, 4.58; N, 14.70.

Example 9

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(methoxy)-α,α-dimethylglycinyl)phosphoramidate

In the same manner as Example 2, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (part f of example 1, 200 mg, 0.86 mmol) was reacted with phenyl(methoxy-α,α-alaninyl)phosphorochloridate (prepared as described by McGuigan, C. et al., *J. Med. Chem.* 1993, *36*: 1048-1052). Title compound was eluted with 5% methanol-chloroform. Evaporation of a methanol solution left the title compound as a white solid foam (200 mg, 48%); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.03 and 8.01 (both 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.

Anal. Calcd. for $C_{22}H_{27}N_6O_5P$·0.53 H_2O·0.03 CH_3CN: C, 53.29; H, 5.71; N, 16.99. Found: C, 53.29; H, 5.67; N, 16.99.

Example 10

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(L-(methylamino)alaninyl)phosphoramidate

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-[phenyl(methoxy)-L-alaninyl]phosphoramidate (Example 2, 60 mg, 0.127 mmoles) was suspended in solution of 40% methylamine (2 mL) and stirred at room temperature for 4 hours. The volatiles were removed by spin evaporation *in vacuo* and the residue was dissolved in water (20 mL), extracted with dichloromethane (2x20 mL) and purified by anion exchange chromatography on a Sep-Pak® Vac 35cc Accell™ Plus QMA cartridge (Waters Corp., P/N WAT054725) (HCO_3^- form) with an aqueous ammonium bicarbonate buffer (0 - 0.5 M gradient, 1 L). The appropriate fractions were combined and the volatiles were removed by spin evaporation *in vacuo*. The residue was twice dissolved in deionized water and spin evaporated *in vacuo* to give the title compound as an ammonium salt. This salt was dissolved in deionized water and passed through a Sep-Pak® Vac 20cc Accell™ Plus CM cartridge (Waters Corp., P/N WAT054675) (Na^+ form) using deionized water. Lyophilization of the appropriate fractions left the title compound sodium salt as a white solid; ^{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. Mass spectrum (ES^-) *m/e* 394 (M-H).

Example 11

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl)phosphate

This compound was prepared in an analogous manner to Example 10 with the replacement of phosphoryl chloride by phenyl dichlorophosphate. Removal of the volatiles by evaporation in vacuo gave the ammonium salt of the title molecule as a hygroscopic solid (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), Mass spectrum (ES^-) *m/e* 386 (M-H).

Example 12

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-monophosphate

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (Example 1, 200 mg, 0.865 mmol) was dissolved in 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (2 mL). Phosphoryl chloride (0.24 mL, 0.26 mmol) was added to the stirred, cooled (0° C.) solution. After 1 minute, 1.0 M sodium hydrogen carbonate (3.3 mL, 3.3 mmol) was added and stirring was continued at 0° C. for 30 minutes and then at 25° C. for 1 hour. The reaction solution was diluted to 125 mL with deionized water and applied to a 1.1 x 7.0 cm DEAE Sepahadex A25 (Aldrich) ion exchange chromatography column which had been washed with 1.0 M ammonium bicarbonate buffer and then equilibrated with deionized water. The title compund was eluted with a 0 to 0.5 M gradient (2 L) of ammonium bicarbonate. The appropriate fractions were combined and the volatiles removed by evaporation *in vacuo*. The residue was redissolved in deionized water (20 mL) and evaporated *in vacuo* three times. Lyophylization of the residue from water gave the ammonium salt of the title compound (270 mg, 90% as mono ammonium salt, monohydrate); ^{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. Mass spectrum (ES^-) *m/e* 310 (M-H).

Example 13

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-diphosphate

The title molecule was prepared by a modification of the method of Broom (Mishra, N. C. and Broom, A. D., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 1276). (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol (Example 1, 231 mg, 1.0 mmol) was dissolved in trimethyl phosphate (5 mL). Phosphoryl chloride (0.27 mL, 3.0 mmol) was added to the stirred, cooled (0° C.) solution. After 3 hours, a solution of 86% phosphoric acid (1.14 g, 10 mmol) and tri-n-butylamine (2.4 mL, 10 mmol) in dimethyformamide (15 mL) was added to the cold (0° C.) stirring solution, followed immediately by tri-n-butylamine (3 mL). After 1 minute, 1 M triethylammonium hydrogen carbonate buffer (100 mL) was added and

stirring was continued for 30 minutes. The reaction solution was diluted to 3 L with deionized water and applied to a 1.1 x 7.0 cm DEAE Sepahadex A25 (Aldrich) ion exchange chromatography column which had been washed with 1.0 M ammonium bicarbonate and preequilibrated with deionized water. The title compound was eluted with a 0 to 0.5 M gradient (4 L) of ammonium bicarbonate. The appropriate fractions were combined and the volatiles removed by evaporation *in vacuo*, redissolved in water and evaporated again to give the ammonium salt of the title compound (0.37 mmol, 37%); UV (0.1 M HCl) λ max = 260 nm. UV purity (254 nm detection) was 100% by analytical strong anion exchange HPLC (Whatman Partisil 5, SAX RAC II, 0.05 M to 0.95 M gradient with ammonium phosphate buffer (pH 5.5), 5% methanol). ^{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). Mass spectrum (ES^-) *m/e* 390 (M-H).

Example 14

(1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-triphosphate

Continued elution of the column described in Example 13 gave, on evaporation, the ammonium salt of the title compound (11.4 mmoles, 11.4%). UV (0.1 M HCl) λ max = 260 nm. UV purity (254 nm detection) was 98% by analytical strong anion exchange HPLC (Whatman Partisil 5, SAX RAC II, 0.05 M to 0.95 M gradient with ammonium phosphate buffer (pH 5.5), 5% methanol). ^{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). Mass spectrum (ES^-) *m/e* 470 (M-H).

Example 15

Anti-HIV Activity

Compounds were tested for anti-HIV activity in MT_4 cells according to the method described by Averett, D.R., J. *Virol. Methods*, 23, 1989, 263-276. Activity of the compounds was in the range of IC_{50} 0.009 - 2.1 μM.

Example 16
Anti-Hepatitis B Virus Activity

Compounds were tested for anti- Hepatitis B Virus activity according to the method described by Jansen, R. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 37, No. 3, pp. 441-447, 1993, and results are shown in the table below. IC_{50} values of the phosphoramidates of formula (I) demonstrated improved activity by as much as 500-fold over that of the corresponding nucleoside analog, (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol.

Example	IC_{50} (mM) vs. HBV	Selectivity Index
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

Example 17: Tablet Formulation

The following formulations A, B and C are prepared by wet granulation of the ingredients with a solution of povidone, followed by addition of magnesium stearate and compression.

Formulation A

374

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	210
Povidone B.P.	15
Sodium Starch Glycollate	20
Magnesium Stearate	5
	500

Formulation B

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	150
Avicel PH 101	60
Povidone B.P.	15
Sodium Starch Glycollate	20
Magnesium Stearate	5
	500

Formulation C

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	200
Starch	50
Povidone	5
Magnesium Stearate	4
	359

The following formulations, D and E, are prepared by direct compression of the admixed ingredients. The lactose in formulation E is of the direct compression type (Dairy Crest- "Zeparox").

Formulation D

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Pregelatinized Starch NF15	150
	400

Formulation E

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	150
Avicel	100
	500

Formulation F (Controlled Release Formulation)

The formulation is prepared by wet granulation of the ingredients with a solution of povidone followed by the addition of magnesium stearate and compression.

	mg/tablet
Active Ingredient	500
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)	112
Lactose B.P.	53
Povidone B.P.	28
Magnesium Stearate	7

	700

Drug release takes place over a period of about 6-8 hours and is complete after 12 hours.

Example 18: Capsule Formulations

Formulation A

A capsule formulation is prepared by admixing the ingredients of formulation D in Example 6 above and filling into a two-part hard gelatin capsule. Formulation B (infra) is prepared in a similar manner.

Formulation B

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Lactose B.P.	143
Sodium Starch Glycollate	25
Magnesium Stearate	2
	420

Formulation C

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Macrogel 4000 B.P.	350
	600

Capsules of formulation C are prepared by melting the Macrogel 4000 B.P., dispersing the active ingredient in the melt and filling the melt into a two-part hard gelatin capsule.

Formulation D

	mg/capsule
Active Ingredient	250
Lecithin	100
Arachis Oil	100
	450

Capsules of formulation D are prepared by dispersing the active ingredient in the lecithin and arachis oil and filling the dispersion into soft, elastic gelatin capsules.

Formulation E

	mg/capsule
Active Ingredient	150.0
Vitamin E TPGS	400.0
Polyethylene Glycol 400 NF	200.5
Propylene Glycol USP	39.5

Four (4) kilograms (kg) of Vitamin E TPGS (obtained from Eastman Chemical Co.) was heated at 50°C until liquefied. To the liquified Vitamin E TPGS, 2.005 kg of polyethylene glycol 400 (PEG400) (low aldehyde, <10 ppm, obtained from Union Carbide or Dow Chemical Co.) heated to 50°C was added and mixed until a homogeneous solution was formed. The resultant solution was heated to 65°C. 1.5 kg of active ingredient was dissolved in the liquefied solution of Vitamin E TPGS and PEG 400. 0.395 kg of propylene glycol at room temperature was added and mixed until a homogenous solution was formed. The solution was cooled to 28-35°C. The solution was then de-gassed. The mixture was preferably encapsulated at 28-35°C at a fill weight equivalent to 150 mg of volatiles-free compound, into Size 12 oblong, white opaque soft gelatin capsules using a capsule filling machine. The capsule shells were dried to a constant fill moisture of 3-6% water and a shell hardness of 7-10 Newtons, and placed in a suitable container.

Formulation F (Controlled Release Capsule)

The following controlled release capsule formulation is prepared by extruding ingredients a, b, and c using an extruder, followed by spheronization of the extrudate and drying. The dried pellets are then coated with release-controlling membrane (d) and filled into a two-piece, hard gelatin capsule.

		mg/capsule
(a)	Active Ingredient	250
(b)	Microcrystalline Cellulose	125
(c)	Lactose B.P.	125
(d)	Ethyl Cellulose	13
		513

Example 19: Injectable Formulation

Formulation A

	mg
Active Ingredient	200
Hydrochloric Acid Solution 0.1M or Sodium Hydroxide Solution 0.1M q.s. to pH	4.0 to 7.0
Sterile water q.s. to	10 ml

The active ingredient is dissolved in most of the water (35° - 40° C) and the pH adjusted to between 4.0 and 7.0 with the hydrochloric acid or the sodium hydroxide as appropriate. The batch is then made up to volume with water and filtered through a sterile micropore filter into a sterile 10 ml amber glass vial (type 1) and sealed with sterile closures and overseals.

Formulation B

Active Ingredient	125 mg

Sterile, Pyrogen-free, pH 7 Phosphate Buffer, q.s. to	25 ml

Example 20: Intramuscular Injection

Active Ingredient	200 mg
Benzyl Alcohol	0.10 g
Glycofurol 75	1.45 g
Water for injection q.s. to	3.00 ml

The active ingredient is dissolved in the glycofurol. The benzyl alcohol is then added and dissolved, and water added to 3 ml. The mixture is then filtered through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml amber glass vials (type 1).

Example 21: Syrup

Active Ingredient	250 mg
Sorbitol Solution	1.50 g
Glycerol	2.00 g
Sodium Benzoate	0.005 g
Flavor, Peach 17.42.3169	0.0125 ml
Purified Water q.s. to	5.00 ml

The active ingredient is dissolved in a mixture of the glycerol and most of the purified water. An aqueous solution of the sodium benzoate is then added to the solution, followed by addition of the sorbital solution and finally the flavor. The volume is made up with purified water and mixed well.

Example 22: Suppository

	mg/capsule suppository
Active Ingredient	250

Hard Fat, B.P. (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

One-fifth of the Witepsol H15 is melted in a steam-jacketed pan at 45°C maximum. The active ingredient is sifted through a 200µm sieve and added to the molten base with mixing, using a Silverson fitted with a cutting head, until a smooth dispersion is achieved. Maintaining the mixture at 45° C, the remaining Witepsol H15 is added to the suspension and stirred to ensure a homogenous mix. The entire suspension is passed through a 250µm stainless steel screen and, with continuous stirring, is allowed to cool to 45° C. At a temperature of 38° C to 40° C, 2.02 g of the mixture is filled into suitable, 2 ml plastic molds. The suppositories are allowed to cool to room temperature.

Example 23: Pessaries

	mg/pessary
Active Ingredient	250
Anhydrate Dextrose	380
Potato Starch	363
Magnesium Stearate	7
	1000

The above ingredients are mixed directly.

Example 24: Acid Stability

Compounds were tested for their stability towards acid-mediated hydrolytic decomposition employing a test designed to simulate stomach conditions. Each compound was incubated at an initial concentration of 0.3 mg/mL in dilute hydrochloric acid at pH 1 at 37°C. HPLC was run immediately for t=0 and at intervals up to approximately 24 hours. The half-life of title compound from Example 7 was 76 hours under these conditions. Comparative

phosphoramidates of 2',3'-dideoxy-adenosine (Compound 1093) and 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy-adenosine (Compound 1001), described in PCT/GB96/00580, were significantly less stable at pH1. Compound 1001 was completely decomposed in <1 minute at pH 1 (25°C). Compound 1093 was completely decomposed after 13 hours at pH 1 (25°C).

Example 25: Biological Stability

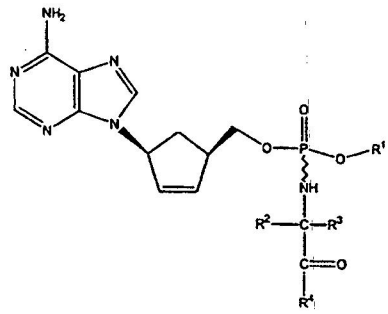
Title compound of Example 7 and phosphoramidates of 2',3'-dideoxy-adenosine (Compound 1093) and 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy-adenosine (Compound 1001), described in PCT/GB96/00580, were tested for their stability towards biological decomposition. Each compound was incubated in normal heparized human plasma at 37°C. At selected time points duplicate samples were removed and deproteinated by acetonitrile extraction. Drug concentrations were then determined by LC/MS/MS analysis using standard methods. Half-lives were calculated and are shown in the table below.

Compound	Half-life (hours)
Example 7	53
1001	4.6
1093	4.2

The half-life in human plasma of compound of the present invention is more than 10-fold greater than those of compounds 1001 and 1093.

Claims

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, carboxylate and hydroxy.

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl;

R^4 is OR^5, NR^5 or SR^5, where R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or aralkyl; or NR^6 wherein R^6 is C_{1-6}alkyl, aralkyl, or C_{6-14}aryl;

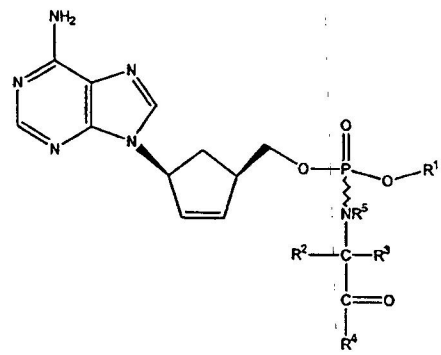
provided that R^2 and R^3 cannot both be hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein R^1 is C_{6-14}aryl.

3. (1R,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

4. A compound of formula (II)



(II)

wherein:

R^1 is hydrogen; C_{6-14}aryl; or heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-6}alkoxy, nitro, halogen, amino, hydroxy, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, -$CONHR^6$, and -$CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl or C_{6-14}aryl;

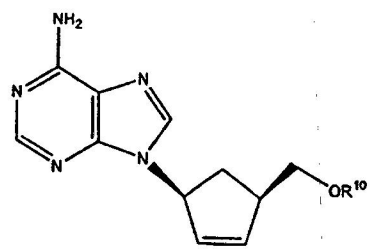
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen or C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, C_{6-14}aryl, or aralkyl wherein each C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, C_{6-14}aryl or aralkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of C_{1-8}alkyl, halo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, aminodialkyl, -SH, thioalkyl, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, -$CONHR^6$, and -$CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl or C_{6-14}aryl; or R^2 and R^3 can together form a 3 to 8-membered ring;

R^4 is $-OR^8$, $-NR^8R^9$ or $-SR^8$, where R^8 and R^9, which may be the same or different, are independently selected from hydrogen; or C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, or aralkyl, wherein each C_{1-8}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{5-8}cycloalkenyl, or aralkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, aminodialkyl, -SH, thioalkyl, carboxylate and esters thereof, carboxyalkyl, $-CONHR^6$, and $-CONR^6R^7$, wherein R^6 and R^7, which may be the same or different, are independently selected from C_{1-8}alkyl, C_{1-8}alkylaryl or C_{6-14}aryl;

R^5 is hydrogen; C_{1-8}alkyl; or C_{6-14}aryl; or R^2 and R^5 may together form a 5- or 6-membered ring;

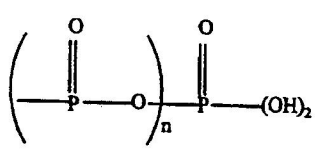
or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

5. A compound of formula (III)



(III)

wherein R^{10} is



wherein n is 0,1, or 2, and wherein R^{10} is optionally substituted by C_{6-14}aryl.

6. A method of treating a virus infection in a human comprising administering to said human an effective anti-virus treatment amount of a compound of formula (I) according to any of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

7. The method according to claim 6 wherein the virus is selected from Human Immunodeficiency Virus and hepatitis B virus.

8. A method of treating a hepatitis B virus infection in a human comprising administering to said human an effective anti-hepatitis B treatment amount of (1R,cis)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol O-(phenyl methoxy-L-alaninyl)phosphate or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

9. A compound according to any of claims 1 to 5 wherein the pharmaceutically acceptable derivative is a salt.

10. A pharmaceutical compostition comprising an effective anti-viral amount of a compound of formula (I), (II), or (III) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10 , further comprising an antiviral agent other than a compound of formula (I), (II), or (III).

12. A pharmaceutical composition according to claim 10 or 11 in the form of a tablet or capsule.

13. A pharmaceutical composition according to claim 10 or 11 in the form of a solution, suspension, or syrup.

14. Use of a compound of formula (I), (II) or (III) in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a virus infection.

15. A compound of formula (I), (II), or (III) as claimed in any of claims 1 to 5 1 for use in

medical therapy.

ABSTRACT

The present invention relates to certain phosphoramidates of (1R, cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol and their use in treating viral infections.

Express Mail Label
EL395890095US

A COVERBIND" COVER 1-800-3[illegible]-6060
1/4" Classic PTO 1683-3 for 31-60 sheets

00-008.412 390

TRADUCCION OFICIAL No. 009

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE, Saludo:

Certifico que el documento anexo al presente está sellado con el Sello del Estado de Carolina del Norte, y que dicho Sello(s) merece(n) plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, Yo, Strobe Talbott, actuando como Secretario de Estado, he ordenado que se estampe el sello del Departamento de Estado y que el Funcionario Asistente de Autenticaciones de dicho Departamento suscriba mi nombre en el presente documento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, el día siete de marzo del 2000.

Firmado: Strobe Talbott
Secretario de Estado

Por: (Firma ilegible)
Funcionario Asistente de Autenticaciones
Departamento de Estado

Sello en relieve: Departamento de Estado, Estados Unidos de América – con el escudo de los Estados Unidos en el centro.

* El Departamento no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento adjunto.

Este certificado no es válido si se altera o modifica en cualquier forma.

Certificación adjunta del Consulado de Colombia en Washington, D.C. No. 576 sobre la autenticidad de la firma y cargo de PATRICK O. HATCHETT, que aparece en el documento en cuestión, expedida en Washington D.C., el nueve (9) de marzo del 2000, firmada por JAQUELINE ESPITIA ARIAS, Vicecónsul.

ANITA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
DES MINJUSTICIA 3291

Sello del Consulado de Colombia en Washington.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SANTA FE DE BOGOTA

N° 140784

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular JAQUELINE ESPITIA ARIAS, el día nueve (9) de marzo del 2000.

(Firma) Ilegible

JEFE DE LEGALIZACIONES

MARIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES MINJUSTICIA 3256

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2000 MAR 10 A 11:02
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
031919
ESTA FIRMA SE HACE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

YO, ELAINE F. MARSHALL, SECRETARIO DE ESTADO del Estado de Carolina del Norte, por el presente certifico que LAURA M. RIDDICK era Registrador de Escrituras del Condado de WAKE, Carolina del Norte el día 24 de febrero del 2000. Y como tal Registrador de Escrituras tenía la custodia legal de los Registros de los NOTARIOS PUBLICOS de dicho Condado. Certifico además que VIRGINIA ROSER estaba legalmente designada DELEGADO del Registrador de Escrituras del Estado de WAKE, Carolina del Norte, y que como tal DELEGADO tenía la autoridad para firmar instrumentos y documentos en nombre del Registrador de Escrituras del Condado de WAKE. Certifico además que la firma y sello que aparecen en el certificado adjunto se reconocen como la firma auténtica de VIRGINIA ROSER, DELEGADO del Registrador de Escrituras y el sello auténtico de LAURA M. RIDDICK, Registrador de Escrituras del Condado de WAKE, Carolina del Norte.

EN FE LO CUAL, he colocado aquí mi firma y estampado mi sello oficial.

DADO EN LA OFICINA de Raleigh, este 1º de marzo, 2000.

Firmado : RODNEY S. MADDOX
Jefe Delegado Secretario de Estado

Firmado: ELAINE F. MARSHALL
Secretario de Estado

Hay Gran Sello del Estado de Carolina del Norte

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3282

Registrador de Escrituras del Estado de Wake
Post Office Box 1897
Raleigh, Carolina del Norte 27602-1897

Laura M. Riddick
Registrador de Escrituras

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

CERTIFICADO DE REGISTRO DE ESCRITURAS
QUE EL NOTARIO PUBLICO ACTUABA COMO NOTARIO
EN EL MOMENTO DE LA FIRMA

YO, LAURA M. RIDDICK, REGISTRADOR DE ESCRITURAS DEL MENCIONADO CONDADO Y ESTADO, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE **ELAINE MARTENS** ERA, EN EL MOMENTO DE FIRMAR EL CERTIFICADO PRESENTE (O ANEXO), NOTARIO PUBLICO DEBIDAMENTE AUTORIZADO Y CALIFICADO EN Y PARA EL CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE, Y COMO TAL, SUS ACTOS OFICIALES MERECEN TOTAL FE Y CREDITO;Y ADEMAS, QUE SU FIRMA EN DICHO DOCUMENTO ES SU FIRMA AUTENTICA.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, HE COLOCADO AQUÍ MI SELLO Y FIRMA DE LA NOTARIA, EL 24 DE FEBRERO DEL 2000.

Firmado: LAURA M. RIDDICK
Registrador de Escrituras

Firmado: Virginia Roser
Delegado

Sello en altorrelieve de LAURA RIDDICK, Condado de Wake, Registrador de Escrituras.

MARIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

Estado de Carolina del Norte
Condado de Wake

Yo, ELAINE MARTENS, Notario Público para dicho Condado y Estado, por el presente certifico que

SUSAN MARY DALUGE, se presentó personalmente ante mí en la fecha y reconoció la firma del presente documento.

En fe de lo cual, mi firma y sello, este 23 de febrero, 2000.

Firmado: Elaine Martens
Notario Público

Mi comisión expira: 2/5/2001

Sello en altorrelieve de ELAINE MARTENS, Notario Público, Condado de Wake.

MARIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
DES. MINJUSTICIA 3288

395

CONSULADO DE COLOMBIA

WASHINGTON, D.C.

No. 576

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT.

quien el día 7 DE MARZO DEL 2000.

desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con TRASPASO.

Dado en Washington, D.C. a los NUEVE (9) días del mes de MARZO. del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=

Pagado Derecho Consular 15=

Total 22=

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

JAQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

219

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 27 A 11: 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CONSULA
WASHIN

Glaxo
00-0309; 1/2 396

United States of America

0030917-2

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

CONSULADO DE COLOMBIA

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of North Carolina, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

COLOMBIA
GTON, D.C.

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of March, 2000.

Strobe Talbott
Acting Secretary of State

By Rosa Whitt
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68–69; 22 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document,the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

STATE OF NORTH CAROLINA

Department of The Secretary of State

I, ELAINE F. MARSHALL, SECRETARY OF STATE of the State of North Carolina, do hereby certify that LAURA M. RIDDICK was Register of Deeds of WAKE County, North Carolina on the 24TH day of FEBRUARY, 2000. And as such Register of Deeds had legal custody of the Records of NOTARIES PUBLIC for said County. I further certify that VIRGINIA ROSER was duly appointed DEPUTY Register of Deeds of WAKE County, North Carolina, and that as such DEPUTY had authority to sign instruments and documents in the name of the Register of Deeds of WAKE County. I further certify that the signature and seal appearing on the attached certificate is recognized as the genuine signature of VIRGINIA ROSER, DEPUTY Register of Deeds and the genuine seal of LAURA M. RIDDICK, Register of Deeds of WAKE County, North Carolina

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal.

DONE IN OFFICE at Raleigh, this the 1ST DAY OF MARCH, 2000.

by: Rodney S. Maddox

RODNEY S. MADDOX
Chief Deputy Secretary of State

Elaine F. Marshall

Secretary of State

Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY AT TIME OF SIGNATURE

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT **ELAINE MARTENS** WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 24TH DAY OF FEBRUARY, 2000.

Laura M. Riddick
REGISTER OF DEEDS

Virginia Rose
DEPUTY/ ~~ASSISTANT~~

(SEAL)

399

PU3579/COL

ASSIGNMENT

The undersigned.
SUSAN MARY DALUGE

domiciled in
c/o Wellcome Inc., Five Moore Drive,
Research Triangle Park, NC 27709, USA

hereby state under oath to be the sole and true inventor of "Analogs of (1R, cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol as Antiviral Agents'

state as well that assign, without reservations or limitation, in favor of
GLAXO GROUP LIMITED and UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANS LIMITED

a corporation organized and existing under the laws of
Great Britain

domiciled in
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex, UB6 ONN, United Kingdom and P.O. Box 497, 56 Park Place, Cardiff, Wales CF1 3XR, United Kingdom
respectively

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Signature - Susan Mary Daluge
Susan Mary DALUGE

TRASPASO

abajo firmado
SUSAN MARY DALUGE

domiciliado en
c/o Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive,
Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos de América

declaro bajo juramento ser único y verdadero inventor de

Declaro asimismo que cedo y transfiero sin reserva ni limitación, a favor de las sociedades GLAXO GROUP LIMITED y UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED

organizadas y existentes de conformidad con las leyes de
Gran Bretaña

domiciliadas en
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenfo
Middlesex, UB6 ONN, Reino Unido y
P.O. Box 497, 56 Park Place, Carrdiff, Wale
CF1 3XR, Reino Unido,
respectivamente

todos los derechos inherentes a dicha invención y que las citadas sociedades quedan facultadas para solicitar en sus nombres la patente correspondiente en la República de Colombia.

4100

State of North Carolina

Wake County

I, Elaine Martens, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that Susan Mary Dalouge personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 23rd day of February, 2000.

Elaine Martens

Notary Public

My commission expires on 2/5/2001

00-008412

TRADUCCION OFICIAL NO. 8073

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

= = = = = =

Certificado notarial legalizando un traspaso del inventor CHRISTOPHER MCGUIGAN a UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED y a GLAXO GROUP LIMITED escrito simultáneamente en inglés y en español, refrendado con el siguiente sello en relieve: Julian Francis Walsingham Phillips – Notario Público – Barry, Reino Unido.

= = = = = =

CERTIFICADO NOTARIAL

A TODOS LOS QUE LLEGUE ESTE DOCUMENTO Yo Julián Francis Walsingham Phillips – Notario Público de los pueblos de Barry y Cardiff, debidamente admitido y juramentado por Autoridad Real, POR EL PRESENTE CERTIFICO que el TRASPASO adjunto fue firmado y sellado hoy y otorgado como acto libre y voluntario en debida forma según la ley por CHRISTOPHER MCGUIGAN, allí mencionado y descrito, en mi presencia, y que la firma "C McGuigan" suscrita al pié del Documento mencionado es escritura manuscrita propia, auténtica y verdadera del mencionado CHRISTOPHER MCGUIGAN.

Certifico además que conozco al citado CHRISTOPHER MCGUIGAN.

PARA CONSTANCIA Y TESTIMONIO DE ELLO, yo, el Notario arriba mencionado, he suscrito mi nombre y estampado el sello de mi despacho en la citada Cardiff hoy 2 de Febrero de dos mil.

Firmado:JFW

NOTARIO PUBLICO

Sello en relieve estampado sobre una lámina de papel color vino tinto: Julian Francis Walsingham Phillips – Notario Público – Barry, Reino Unido.

= = = = =

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo de esta oficina de traducciones para su confrontación, a la cual me remito.

El documento fué legalizado en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 134968 de Marzo 14 de 2000.

Derechos de traducción: $15.000

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de marzo de 2000

= = = = = =

2000 MAR 17 A 11:24

JEFE DE LEGALIZACIONES

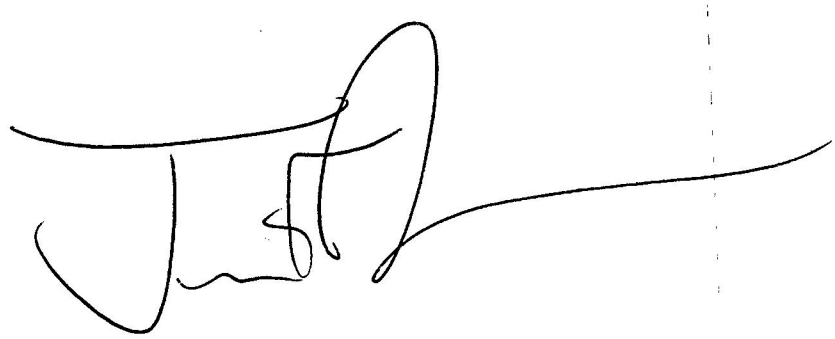
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA

NOTARIAL CERTIFICATE

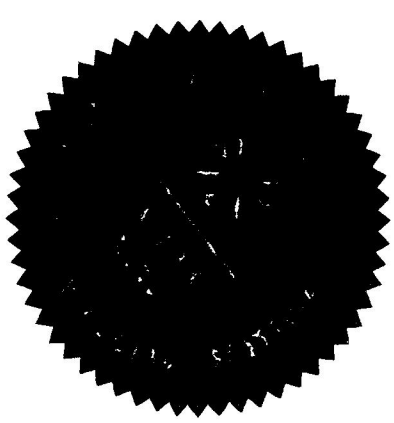
TO ALL TO WHOM **these presents shall come I** JULIAN FRANCIS WALSINGHAM PHILLIPS **of the Towns of Barry and Cardiff** NOTARY PUBLIC **by Royal Authority duly admitted and sworn** DO HEREBY CERTIFY **that the annexed** ASSIGNMENT **was this day signed sealed and as and for his act and deed in due form of law executed by** CHRISTOPHER MCGUIGAN **therein named and described in my presence and that the signature** "C McGuigan" **subscribed at the foot of the said document is of the own, true and proper handwriting of the said** CHRISTOPHER MCGUIGAN

I further certify that the said **CHRISTOPHER MCGUIGAN** is known to me

IN FAITH AND TESTIMONY **whereof I the said Notary have subscribed my name and set and affixed my seal of Office at Cardiff aforesaid this 2nd day of February Two thousand.**



NOTARY PUBLIC



223

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES

AUTENTICACION N° 0263-02

EL CONSUL DE COLOMBIA DE FE DE
QUE JULIAN FRANCIS WALSINGHAM
EJERCIA EN LA FECHA LAS FUNCIONES
DE NOTARIO PUBLICO
Y QUE SU FIRMA Y SELLOS SON LOS
QUE ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS
OFICIALES
LONDRES 22 FEB 2000 PAGADO IMPUESTO
DERECHOS: US$ 21 DE TIMBRE

ANA GEORGINA CHARRY
Primer Consul

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 14 09:

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
24968
ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

PU3579/CO/0

CESIÓN

Por buenas consideraciones de valor pagadas a mí (nosotros) por Glaxo Group Limited University College Cardiff Limited

Una sociedad organizada y existente segun las leyes del Reino Unido

Domiciliada en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Reino Unido.
PO Box 497, 56 Park Place, Cardiff Wales CF1 3XR, Gran Bretaña.

Por medio de la presente vendo(emos) y traspaso(amos) todo mi (nuestro) derecho Glaxo Group Limited University College Cardiff Consultants Limited.

titulo y interés en y por mi(nuestra) invención para mejoras nuevos y útiles en ANALOGOS DE (1R,cis)-4-(6-AMINO-9H-il)-2-CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES.

Expuesta completamente y descrita en la especificación, y por la presente faculto(amos) y solicíto(amos) el Director de la Propiedad Industrial que sea expedida la dicha patente en favor de la dicha Glaxo Group Limited University College Cardiff Consultants Limited.

En conformidad con esta cesión.

Testigo de mía(nuestras) mano(s) y sello(s) el día de hoy

El día de hoy,
Aparecí(ieron) personalmente en frente de mi

Conocido(s) á mi y conocido(s) por mi de ser el(los) individuo(s) descrito(s) en, y quien(es) ejecutaba(n), el documento anterior y quien(es) reconoscía(n) á mi que él (ellos) ha(n) ejecutado lo mismo.

ASSIGNMENT

For valuable considerations to me(us) paid by
Glaxo Group Limited
University College Cardiff Consultants Limited
A corporation organized and existing under the laws of
United Kingdom
United Kingdom
Located at
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, United Kingdom
PO Box 497, 56 Park Place, Cardiff, Wales, CF1 3XR, GB

I(we) do hereby sell and assign to the said
Glaxo Group Limited
University College Cardiff Consultants Limited
All my(our) right, title and interest in and to my(our) invention for new and useful improvements in
Analogs of (1R, cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-methanol as Antiviral Agents

As fully set forth and described in the specification, and I(we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents to issue said patent to the said
Glaxo Group Limited
University College Cardiff Consultants Limited
In accordance with this assignment.

Witness my (our) hand(s) and seal(s) this

DALUGE, Susan Mary

Christopher McGUIGAN

On this 2nd February 2000
Personally appeared before me
JULIAN FRANCIS WALSINGHAM PHILLIPS
To me known and known to me to be the individual(s) described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged to me that he (they) executed the same.

Notary Public (Notario)

(Legalization)