TÍTULO DE LA INVENCIÓN

# COMPUESTOS ANTIVIRALES DE FOSFODIAMIDA DE ÉSTER DE BETA-AMINOÁCIDO

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

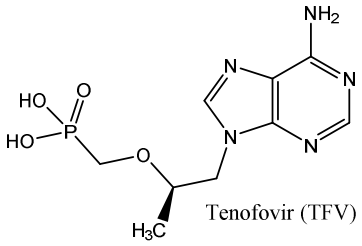
El retrovirus designado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular, las cepas conocidas como VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), se han vinculado etiológicamente a la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos VIH seropositivos inicialmente son asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (ARC) seguido del SIDA. Los individuos afectados presentan una grave inmunosupresión, lo que les hace altamente susceptibles a las infecciones debilitantes y, en última instancia, a las infecciones oportunistas letales. La replicación del VIH por una célula huésped requiere la integración del genoma viral en el ADN de la célula huésped. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma del ARN viral en ADN mediante una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

La transcriptasa inversa tiene funciones enzimáticas conocidas: la enzima actúa como una ADN polimerasa dependiente del ARN, como un ribonucleasa y como una ADN polimerasa dependiente del ADN. En su papel como ADN polimerasa dependiente del ARN, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN viral. Como ribonucleasa, la RT destruye el ARN viral original y libera el ADN recién producido a partir del ARN inicial. Durante el proceso de polimerización dependiente del ARN viral, la actividad ribonucleasa de la RT se requiere para eliminar el ARN y dejar el tracto de la polipurina conservado para el comienzo de la polimerización dependiente del ADN. Como ADN polimerasa dependiente del ADN, la RT fabrica una segunda cadena de ADN complementaria usando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman ADN bicatenario, que es integrado en el genoma de la célula huésped por la integrasa del VIH.

Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Hay dos clases de inhibidores de la RT: una es la de los inhibidores no nucleósidos competitivos del sitio activo de la RT (NNRTI), tales como efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV), y la otra es la de los inhibidores del sitio activo de la RT, que incluyen los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NsRTI) y los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI), denominados conjuntamente NRTI. Los ejemplos de NsRTI son la 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didehidroxi-2',3'-didesoxitimidina (d4T), 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC), abacavir y emtricitabina. Los ejemplos de NtRTI incluyen tenofovir (TFV, también conocido

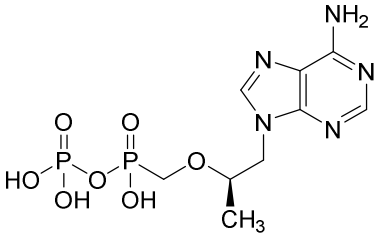
como PMPA, 9-(2-fosfonil-metoxipropil)adenina), disoproxil-fumarato de tenofovir (VIREAD®, patentes de EE.UU. n.º 5977089, US5935946) y alafenamida-fumarato de tenofovir (patentes de EE.UU. n.º 7390791, 8,754,065).

El TFV pertenece a una clase de agentes antirretrovirales (ARV) del VIH conocidos como inhibidores análogos de nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTR). El Tenofovir es un monofosfonato:

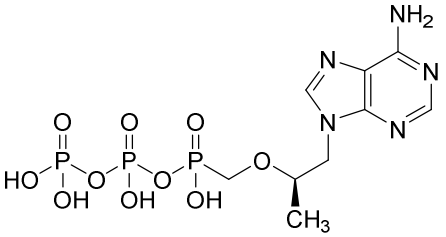


Tenofovir (TFV)

Tras ser tomado por las células, el TFV primero en convertido en monofosfato de tenofovir (TFV-MP) por la adenosina monofosfato quinasa, y luego, en difosfato de tenofovir (TFV-DP) antiviral activo por la 5'-nucleósido difosfato quinasa.



Monofosfato de Tenofovir (TFV-MP)



Difosfato de Tenofovir (TFV-DP)

El TFV-DP inhibe la síntesis del ADN del VIH al competir con el sustrato natural, el trifosfato de desoxiadenosina, para su incorporación en la cadena de ADN complementaria por la transcriptasa inversa del VIH; tras la incorporación, el TFV actúa como un terminador de cadena debido a la falta de un grupo 3'-hidroxilo que se requiere para la adición del siguiente nucleótido. El TFV tiene poca permeabilidad celular y, por tanto, tiene una biodisponibilidad limitada. El disoproxilfumarato de Tenofovir (TDF) está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH y es comercializado por Gilead con el nombre comercial VIREAD™. El profármaco disoproxilo mejora la permeabilidad y la absorción celular tras la administración oral, siendo el pro-resto escindido rápidamente tras la absorción para producir el TFV precursor. Como resultado de ello, el nivel de TFV en circulación es mucho mayor que el del TDF. El alafenamida fumarato de *Tenofovir* (TAF) está actualmente aprobado por la USFDA como un principio activo en combinación con ARV adicionales para el tratamiento de la infección por VIH en los productos farmacéuticos GENVOYA®, ODEFSEY® y DESCOVY®.

Aunque cada uno de los fármacos anteriores es eficaz en el tratamiento de la infección por VIH y del SIDA, sigue existiendo la necesidad de desarrollar fármacos adicionales contra el virus VIH, incluyendo inhibidores adicionales de la RT. En especial, existe el problema del

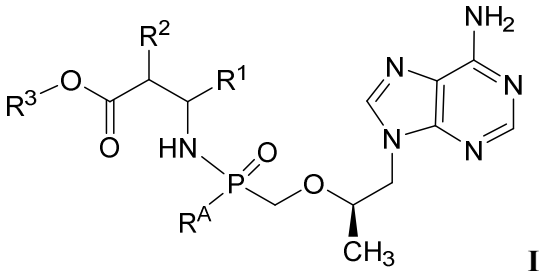
desarrollo de cepas de VIH mutantes que son resistentes a los inhibidores conocidos. El uso de inhibidores de la RT para tratar el SIDA suele dar lugar a virus que son menos sensibles a los inhibidores. Por lo general, dicha resistencia es el resultado de mutaciones que se producen en el segmento de transcriptasa inversa del gen pol. El uso continuado de compuestos antivirales para evitar la infección por VIH dará lugar inevitablemente a la aparición de nuevas cepas del VIH resistentes. Por consiguiente, se necesitan en particular nuevos inhibidores de la RT que sean eficaces contra las cepas del VIH mutantes.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a profármacos de fosfodiamida de éster de beta-aminoácido de tenofovir y a su uso en la inhibición de la transcriptasa inversa nucleótida. Además del uso de dichos compuestos en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, la invención también se dirige al uso de dichos compuestos para la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y la profilaxis, el tratamiento y/o el retraso de la aparición o de la progresión del SIDA y/o del ARC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula estructural I:




**I**

o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

**R¹** y **R²** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) H, (b) -alquilo $C_{1-4}$, (c) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$ o $-NH-C(=NH)-NH_2$, (d) $-CH_2$-fenilo, (e) $-CH_2$-fenol, (f) $-(CH_2)_{1-2}-COOH$, (g) $-(CH_2)_{1-2}-CONH_2$, (h) $-CH_2$-1*H*-indol, (i) $-CH_2$-imidazol, (j) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (k) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**R3** es

(a) -alquilo $C_{1-10}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{10a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$, -cicloalquilo $C_{3-6}$ o espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$,

(b) $-CH_2$-fenilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-8}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

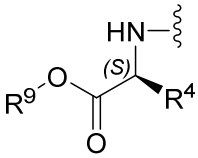
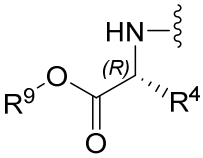
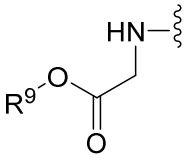
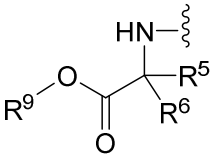
(d) arilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

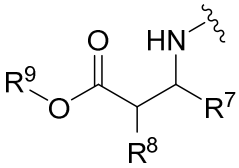
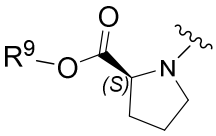
(e) -alquil $C_{1-5}$-X-alquilo $C_{1-5}$ en el que X es O, S o NH,

(f) heteroarilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$;

**$R^A$** es un resto de éster de L-aminoácido de Fórmula (i), un resto de éster de D-aminoácido de Fórmula (ii), un resto de éster de glicina de Fórmula (iii), un resto de éster de aminoácido disustituido geminalmente de Fórmula (iv), un resto de éster de beta-aminoácido de Fórmula (v) o un resto de éster de L-prolina de Fórmula (vi):

(i) 
, (ii) 
, (iii) 
, (iv) 
,

(v) 
o (vi) 
;

**$R^4$** es (a) -alquilo $C_{1-4}$, (b) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$, –NH-C(=NH)-$NH_2$, (c) $-CH_2$-fenilo, (d) $-CH_2$-fenol, (e) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (g) $-CH_2$-1*H*-indol, (h) $-CH_2$-imidazol, (i) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (j) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**$R^5$** y **$R^6$** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) -alquilo $C_{1-4}$, (b) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$, –NH-C(=NH)-$NH_2$, (c) $-CH_2$-fenilo, (d) $-CH_2$-fenol, (e) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (g) $-CH_2$-1*H*-indol, (h) $-CH_2$-imidazol, (i) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (j) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

o **$R^5$** y **$R^6$** están unidos junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar -cicloalquilo $C_{3-6}$ o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

**$R^7$** y **$R^8$** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) H, (b) -alquilo $C_{1-4}$, (c) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$ o –NH-C(=NH)-$NH_2$, (d) $-CH_2$-fenilo, (e) $-CH_2$-fenol, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (g) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (h) $-CH_2$-1*H*-indol, (i) $-CH_2$-imidazol, (j) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (k) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**$R^9$** es

(a) -alquilo $C_{1-10}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{10b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$, -cicloalquilo $C_{3-6}$ o

espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$,

(b) $-CH_2$-fenilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-8}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) arilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) -alquil $C_{1-5}$ -X-alquilo $C_{1-5}$ en el que X es O, S o NH;

(f) heteroarilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquil $C_{1-3}$;

$\mathbf{R^{10a}}$ y $\mathbf{R^{10b}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre -H o -cicloalquilo $C_{3-6}$;

$\mathbf{R^{11}}$ y $\mathbf{R^{12}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$;

$\mathbf{R^{13}}$ y $\mathbf{R^{14}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$; y

$\mathbf{R^{15a}}$ y $\mathbf{R^{15b}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (i), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-i.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (ii), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-ii.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (iii), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-iii.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (iv), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-iv.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (v), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-v.

En una realización de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que $\mathbf{R^A}$ es la Fórmula (vi), denominados en el presente documento los compuestos de Fórmula I-vi.

En la **Realización 1** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v o I-vi, o Realización 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a o 7, o una de sus clases, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que $\mathbf{R^1}$ es H o -alquilo $C_{1-4}$ y $\mathbf{R^2}$ es H o -alquilo $C_{1-4}$. En una de sus clases, uno de $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ es H, y el otro es H o -alquilo $C_{1-4}$; y, en una de sus subclases, uno de $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ es H, y el otro es -alquilo $C_{1-4}$, por ejemplo, metilo o *i*-propilo.

En la **Realización 2** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v o I-vi, o Realización 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que $\mathbf{R^3}$ es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) $-C_{3-6}$cicloalquilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$.

En una clase de la Realización 2, denominada Realización 2a, $\mathbf{R^3}$ es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y en una de sus subclases, $\mathbf{R^3}$ es –alquilo $C_{3-8}$, por ejemplo, *i*-propilo.

En la **Realización 3** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, I-i o I-ii, o Realización 1, 2 o 2a, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que $\mathbf{R^4}$ es -alquilo $C_{1-4}$ y, en una de sus subclases, $\mathbf{R^4}$ es $-CH_3$.

En la **Realización 4** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o I-iv, o Realización 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ se seleccionan cada uno independientemente entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -alquilo $C_3$ o -alquilo $C_4$. En otra clase de la Realización 4, $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ son ambos el mismo resto de átomo que se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -alquilo $C_3$ o -alquilo $C_4$; y, en una de sus subclases, $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ son ambos $-CH_3$.

En la **Realización 5** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o I-v, o Realización 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que $\mathbf{R^7}$ es H o -alquilo $C_{1-4}$ y $\mathbf{R^8}$ es H o -alquilo $C_{1-4}$. En una de sus clases, uno de $\mathbf{R^7}$ y $\mathbf{R^8}$ es H, y el otro es H o -alquilo $C_{1-4}$.

En la **Realización 6** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, I-i, I-ii,

I-iii, I-iv, I-v o I-vi, o Realización 1, 2 o 2a, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **$R^9$** es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-6}$, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$.

En una clase de la **Realización** 6, denominada **Realización 6a**, **$R^9$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y en una de sus subclases, **$R^9$** es –alquilo $C_{3-8}$, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En la **Realización 7** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

**$R^1$** es H o -alquilo $C_{1-4}$;

**$R^2$** es H o -alquilo $C_{1-4}$;

**$R^3$** es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-6}$, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$;

**$R^4$** es –alquilo $C_{1-4}$;

**$R^5$** y **$R^6$** son ambos el mismo resto, que se selecciona entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, -alquilo $C_3$ o -alquilo $C_4$;

**$R^7$** es H o -alquilo $C_{1-4}$ y **$R^8$** es H o -alquilo $C_{1-4}$;

**$R^9$** es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-6}$, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$;

y el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula I.

En la **Realización 8** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, I-i, I-ii, I-iii, I-iv, I-v o I-vi, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que uno de **$R^1$** y **$R^2$** es H, y el otro es -alquilo $C_{1-4}$; y

**$R^3$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **$R^3$** es *i*-propilo.

En la **Realización 9** de la presente invención, están los compuestos de la Realización 8, que tiene la Fórmula I o I-i, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **$R^4$** es –alquilo $C_{1-4}$ o **$R^4$** es metilo; y

**$R^9$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **$R^9$** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 10** de la presente invención, están los compuestos de la Realización 8, que tiene la Fórmula I o I-ii, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **$R^4$** es –alquilo $C_{1-4}$ o **$R^4$** es metilo; y

**R⁹** –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 11** de la presente invención, están los compuestos de la Realización 8, que tiene la Fórmula I o I-iii, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **R⁹** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 12** de la presente invención, están los compuestos de la Realización 8, que tiene la Fórmula I o I-iv, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **R⁵** y **R⁶** son ambos el mismo resto de átomo que se selecciona entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, -alquilo $C_3$ o -alquilo $C_4$, o **R⁵** y **R⁶** son ambos $-CH_3$; y
**R⁹** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 13** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I o I-v, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que
**R¹** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **R²** es H o -alquilo $C_{1-4}$;
**R⁷** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **R⁸** es H o -alquilo $C_{1-4}$;
**R³** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
o **R³** es *i*-propilo; y
**R⁹** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 14** de la presente invención, están los compuestos de la Realización 8, que tiene la Fórmula I o I-vi, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que **R⁹** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o **R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$.

En la **Realización 15** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:
uno de **R¹** y **R²** es H, y el otro es H o -alquilo $C_{1-4}$;
**R³** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
**R⁴** es $–CH_3$;
**R⁵** y **R⁶** son ambos $-CH_3$;
**R⁷** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **R⁸** es H o -alquilo $C_{1-4}$;
**R⁹** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
y el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula I.

En la **Realización 16** de la presente invención, están los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:
uno de **R¹** y **R²** es H, y el otro es metilo o *i*-propilo;
**R³** es –alquilo $C_{3-8}$, o **R³** es *i*-propilo;
**R⁴** es $–CH_3$;
**R⁵** y **R⁶** son ambos $-CH_3$;
**R⁷** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **R⁸** es H o -alquilo $C_{1-4}$; y
**R⁹** es –alquilo $C_{3-8}$, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
y el resto de las variables son como se han definido en la Fórmula I.

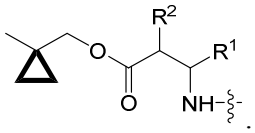
La referencia a los compuestos de Fórmula I en el presente documento abarca los

compuestos de Fórmula I y todas las realizaciones, clases y subclases de los mismos. Los compuestos de la invención engloban los compuestos de Fórmula I y sus sales, cuando dichas sales son posibles, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono en un intervalo especificado. Por ejemplo, la expresión "alquilo $C_{1-10}$" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los posibles isómeros, que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, e incluye cada uno de los isómeros de decilo, nonilo, octilo, heptilo, hexilo y pentilo, así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo (butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo; Bu = butilo, colectivamente "-alquilo $C_4$ "), *n* - e *iso*-propilo (propilo, *i*-propilo, Pr = propilo, colectivamente "-alquilo $C_3$"), etilo (Et) y metilo (Me). "Alquilo $C_{1-4}$" tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, e incluye cada uno de *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, *n* - e *i*-propilo, etilo y metilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de alquilo ciclado que tiene el número indicado de átomos de carbono en un intervalo especificado. Así pues, por ejemplo, "cicloalquilo $C_{3-8}$" abarca cada uno de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. "Cicloalquilo $C_{3-6}$" abarca cada una de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando cicloalquilo es un sustituyente en un grupo alquilo de un compuesto de Fórmula I, el sustituyente cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del grupo alquilo. Los siguientes son ejemplos de sustituyentes de cicloalquilo $C_{3-6}$, en el que el sustituyente es ciclopropilo en negrita:

"Espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$" se refiere a un anillo de cicloalquilo unido a un átomo de carbono no terminal, en el que el átomo de carbono no terminal está compartido con el grupo cicloalquilo. Espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$ engloba cada uno de espiro-ciclopropilo, espiro-ciclobutilo, espiro-ciclopentilo y espiro-ciclohexilo. El siguiente es un ejemplo de un sustituyente de espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$ en el que el sustituyente es espiro-ciclopropilo en negrita:




Los ejemplos de grupos -alquil $C_{1-5}$-X-alquilo $C_{1-5}$ incluyen, pero sin limitación, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2SCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2SCH_3$, -$CH_2CH_2NHCH_3$ o -$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$.

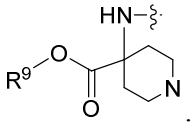
"Arilo" se refiere a (i) fenilo, (ii) sistemas de anillos carbocíclicos condensados, bicíclicos, de 9 o 10 miembros, en los que al menos un anillo es aromático, y (iii) sistemas de anillos carbocíclicos condensados, tricíclicos de 11 a 14 miembros, en los que al menos un anillo

es aromático. Los arilos adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo sustituido y no sustituido, y naftilo sustituido y no sustituido. Un arilo de particular interés es fenilo no sustituido o sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, e (ii) un sistema de anillos condensados, bicíclicos, de 9 o 10 miembros, en el que el sistema de anillos condensados de (ii) contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada anillo del sistema de anillos condensados contiene cero, uno o más de un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S de un anillo que no es aromático es, opcionalmente, S(O) o $S(O)_2$. Los anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo, 3-fluroropiridilo, 4-fluoropiridilo, 3-metoxipiridilo, 4-metoxipiridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (es decir, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo (es decir, el 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furazanilo), o 1,3,4-isómero), oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los sistemas de anillos condensados, heterobicíclicos, de 9 y 10 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, benzopiperidinilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, cromenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, benzopiperidinilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolinilo e isoindolinilo. Una clase de heteroarilos incluye piridilo o pirimidilo no sustituido o sustituido, y, en particular, piridilo no sustituido o sustituido.

La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a (i) un anillo ciclado de 4 a 7 miembros saturado y (ii) un anillo ciclado de 4 a 7 miembros insaturado, no aromático, compuesto de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los anillos heterocíclicos del ámbito de la presente invención incluyen, por ejemplo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, tiazinanilo, tiazepanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, y dioxanilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos, insaturados, de 4 a 7 miembros del ámbito de la presente invención incluyen anillos heterocíclicos monoinsaturados correspondientes los anillos heterocíclicos saturados enumerados en la oración anterior, en los que un enlace simple está reemplazado por un doble enlace (por ejemplo, un enlace simple carbono-carbono está reemplazado por un doble enlace carbono-carbono). Una clase de anillos heterocíclicos son los anillos monocíclicos saturados de 4 a 6 miembros compuestos de átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos, en los que los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 4 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo, y una subclase de los mismos es piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo. El siguiente es un ejemplo de $R^5$ y $\mathbf{R^6}$ cuando están unidos entre sí formando un anillo heterocíclico:




Con respecto a los sustituyentes de una molécula, “geminalmente” o “geminal” se refiere a dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, en un átomo de carbono.

Se entiende que los anillos y los sistemas de anillos específicos adecuados para su uso en la presente invención no se limitan a los enumerados en los párrafos anteriores. Estos anillos y sistemas de anillos son simplemente representativos.

Como el experto en la materia reconocerá, determinados compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Todas las formas tautoméricas de estos compuestos, ya estén aisladas individualmente o en mezclas, pertenecen al ámbito de la presente invención. Por ejemplo, en los casos en los que se permite un sustituyente –OH en un anillo heteroaromático y es posible el tautomerismo ceto-enol, se entiende que el sustituyente podría estar de hecho presente, en conjunto o en parte, en la forma oxo (=O).

Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar, y cuya estructura y propiedades siguen estando o se puede hacer que sigan estando esencialmente invariables durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto a los efectos descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a los compuestos estables englobados por la Fórmula I y sus Realizaciones. Por ejemplo, ciertos restos definidos en la Fórmula I pueden estar no sustituidos o sustituidos, pretendiéndose que el último caso englobe patrones de sustitución (es decir, número y tipo de sustituyentes) que sean químicamente posibles para el resto y que generen un compuesto estable.

Cada compuesto de Fórmula I se compone de un éster de aminoácido de fosfodiamida, que tiene un centro quiral (*R*) definido en el grupo enlazador de alquiléter que conecta la nucleobase con la fosfodiamida, como se muestra en la Fórmula I, y puede tener uno o más centros quirales adicionales en función de la selección del sustituyente. Por ejemplo, cada uno de los Ejemplos 6-28 del presente documento también tiene un centro de fósforo asimétrico. Por consiguiente, un compuesto de Fórmula I puede tener múltiples centros quirales (también denominados centros asimétricos o estereogénicos). La presente invención engloba compuestos que tienen estereoconfiguración bien (*R*) o (*S*) en un centro asimétrico de fósforo y en cualquier centro asimétrico adicional que pueda estar presente en un compuesto de Fórmula I, así como mezclas estereoisoméricas de los mismos.

La presente invención incluye diastereómeros individuales, en particular, epímeros, es decir, compuestos que tienen la misma fórmula química, pero que difieren en la disposición

espacial alrededor de un solo átomo. La presente invención también incluye mezclas de diastereómeros, en particular, mezclas de epímeros, en todas las proporciones. Las realizaciones de la presente invención también incluyen una mezcla de epímeros enriquecida con el 51 % o más de uno de los epímeros, incluyendo, por ejemplo, 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más, o 90 % o más de un epímero. Se prefiere un solo epímero. Un solo epímero o epímero individual se refiere a un epímero obtenidos por síntesis quiral y/o usando técnicas de separación y purificación conocidas en general, y que pueden ser el 100 % de un epímero o pueden contener pequeñas cantidades (por ejemplo, 10% o menos) del epímero opuesto. Por lo tanto, los diastereómeros individuales son un objeto de la invención en forma pura, tanto como antípodas levógiros y como antípodas dextrógiros, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos diastereómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería *cis/trans*, la invención incluye tanto la forma *cis* como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones.

La preparación de estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, a través de la separación de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de fórmula I o se puede hacer en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Como alternativa, la estereoquímica absoluta se puede determinar mediante análisis de espectroscopia de dicroísmo circular vibracional (VCD). La presente invención incluye la totalidad de dichos isómeros, así como sales, solvatos (que incluye hidratos) y sales solvatadas de racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos.

Los átomos de un compuesto de Fórmula I pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos se puede enriquecer artificialmente en un determinado isótopo que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I; por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio ($^{1}H$) y deuterio ($^{2}H$). El protio es el isótopo de hidrógeno que se encuentra predominantemente en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I enriquecidos

isotópicamente se pueden preparar sin la necesidad de experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos del presente documento, usando reactivos y/o productos intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.

Los compuestos se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que no es biológicamente no deseable ni no deseable desde otro punto de vista (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial por otra causa para el receptor de la misma). Dado que los compuestos de Fórmula I contienen, por definición, al menos un grupo básico, la invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos, la invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I que contienen grupos ácidos (por ejemplo, -COOH) se pueden usar de acuerdo con la invención como, por ejemplo, pero sin limitación, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco, o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

Los compuestos de Fórmula I, que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que se pueden protonar, se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos como, por ejemplo, pero sin limitación, sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico , ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, adípico ácido, etc. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula de la invención, también incluyen, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales se pueden obtener a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la combinación con un ácido o de una base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que se pueden usar, por ejemplo, como productos intermedios para las reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma amorfa y/o una

o más formas cristalinas, y como tales, todas las formas amorfas y cristalinas, y mezclas de las mismas, de los compuestos de Fórmula I pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Dichos solvatos e hidratos, en particular, los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la presente invención están comprendidos asimismo dentro del alcance de los compuestos definidos por la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con las formas no solvatadas y anhidras de dichos compuestos.

La presente invención engloba cualquier composición compuesta de un compuesto de Fórmula I o un compuesto que sea una sal del mismo, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, una composición compuesta de dicho compuesto asociado junto con uno o más componentes moleculares y/o iónicos adicionales, que se puede denominar un "cocristal". El término "co-cristal", como se usa en el presente documento, se refiere a una fase sólida (que puede ser cristalina o no), en la que dos o más componentes moleculares y/o iónicos diferentes (en general, en una proporción estequiométrica) se mantienen juntos mediante interacciones no iónicas que incluyen, pero sin limitación, puente de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, interacciones dipolo-cuadrupolo o fuerzas de dispersión (van der Waals). No hay transferencia de protones entre los componentes distintos, y la fase sólida no es una sal simple ni un solvato. En S. Aitipamula *et al.*, "Crystal Growth and Design", 2012, 12 (5), pág. 2147–2152", se puede encontrar una descripción de los cocristales.

Más concretamente, con referencia a la presente invención, un cocristal se compone de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más componentes no farmacéuticamente activos que no sean no deseados biológicamente o desde otro punto de vista (por ejemplo, que no sean tóxicos ni perjudiciales por otra causa para el receptor de los mismos). Los cocristales se pueden obtener a partir de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante métodos habituales conocidos en Química. Por ejemplo, se podrían preparar cocristales compuestos de un compuesto de la presente invención mediante la adición de un ácido o una molécula neutra en la estequiometría deseada al compuesto, la adición de un disolvente apropiado para conseguir la disolución y, por ejemplo, la precipitación, liofilización o concentración de la solución, obteniéndose la composición sólida. El cocristal puede ser, pero sin limitación, una realización en la que la composición se componga de un compuesto neutro (es decir, no una forma de sal) de Fórmula I y uno o más componentes no farmacéuticamente activos; y, en una realización adicional, la composición de cocristal es cristalina. Se pueden preparar composiciones cristalinas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido o una molécula neutra, en la estequiometría deseada, al compuesto de Fórmula I, la adición de un disolvente apropiado y el calentamiento para conseguir la total disolución, dejando luego que la solución se enfríe y se desarrollen los cristales. La presente invención también incluye todos los cocristales de los compuestos de la presente

invención que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas, pero que se pueden usar, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de cocristales o sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I, las realizaciones de los mismos y los compuestos específicos descritos y reivindicados en el presente documento engloban todas las posibles sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, formas físicas (por ejemplo, formas amorfas y cristalinas), composiciones cocristalinas, formas de solvato e hidrato y cualquier combinación de las formas anteriores donde sean posibles dichas formas.

Los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento son profármacos. En (a) Stella, V. J.; Borchardt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. *et al. Prodrugs: Challenges y Rewards Parte 1 y Parte 2*; Springer, pág. 726: Nueva York, NY, EE.UU., 2007, (b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. *et al.* "Prodrugs: design and clinical applications". *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008*, 7*, 255, (c) T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de the A.C.S. Symposium Series, y en (d) *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, se proporciona una descripción de los profármacos. Más concretamente, los compuestos de Fórmula I (o cualquier realización de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) son modificaciones profarmacológicas del tenofovir, que es un monofosfato. Los compuestos de Fórmula I se pueden convertir intracelularmente (*in vivo* o *in vitro*) en el correspondiente monofosfato o difosfato de tenofovir. La conversión se puede producir mediante uno o más mecanismos, *por ejemplo*, una reacción química catalizada por una enzima, una reacción química metabólica y/o una reacción química espontánea (por ejemplo, solvólisis), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Aunque no se desea quedar ligados a teoría alguna, en general, se entiende que el difosfato de tenofovir es responsable de la inhibición de la enzima RT del VIH y de la actividad antiviral resultante tras la administración del compuesto de Fórmula I a un sujeto.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto o su sal se encuentran en una forma esencialmente pura. Como se usa en el presente documento, "esencialmente puro" significa adecuadamente al menos aproximadamente un 60 % en peso, normalmente al menos aproximadamente un 70 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente un 80 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente un 90 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 90 % en peso al aproximadamente 99 % en peso), incluso más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % en peso (por ejemplo, del aproximadamente 95 % en peso al aproximadamente 99 % en peso, o del aproximadamente 98 % en peso al 100 % en peso), y lo más preferentemente, al menos aproximadamente un 99 % en peso (por ejemplo, 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción que proporciona el compuesto o

la sal) consiste en el compuesto o en la sal. El nivel de pureza de los compuestos y de las sales se puede determinar usando un método de análisis convencional, tal como técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento y/o de espectrometría de masas o de RMN. Si se emplea más de un método de análisis, y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza determinado, entonces prevalece el método que proporcione el nivel de pureza más elevado. Un compuesto o una sal del 100 % de pureza es aquel que está exento de impurezas detectables según lo determinado mediante un método de análisis convencional. Con respecto a un compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y que puede producirse como mezclas de estereoisómeros, un compuesto esencialmente puro puede ser bien una mezcla esencialmente pura de los estereoisómeros o un estereoisómero individual esencialmente puro.

Los compuestos de Fórmula I del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH y para la inhibición de la replicación del VIH *in vitro* e *in vivo*. Más concretamente, los compuestos de Fórmula I son útiles para inhibir la función de la polimerasa de la transcriptasa inversa del VIH-1. La prueba de los compuestos de los ejemplos de la presente invención en el ensayo de Viking, expuesto en el Ejemplo 29 que se presenta más adelante, ilustra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la ADN polimerasa dependiente del ARN de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser agentes útiles contra el VIH-2. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 28 (ambos inclusive de los isómeros A y B) de la presente invención también presentan actividad contra las formas resistentes a los fármacos del VIH (por ejemplo, las cepas mutantes asociadas a NNRTI K103N y/o Y181C; las cepas mutantes asociadas a NRTI M184V y M184I).La presente invención también engloba métodos para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VIH, para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, para el tratamiento, la profilaxis o el retraso de la aparición del SIDA en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención engloba además métodos para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VIH, para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, para el tratamiento, la profilaxis o el retraso de la aparición del SIDA en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes contra el VIH seleccionados del grupo que consiste en agentes antivirales del VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos. En dicha realización, el agente anti-VIH es un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

La invención engloba una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz

de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también engloba una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende además una cantidad eficaz de uno o más agentes contra el VIH seleccionados del grupo que consiste en agentes antivirales del VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos. En dicha realización, el agente anti-VIH es un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

Los compuestos de la presente invención también podrían ser útiles para la inhibición de la transcriptasa inversa del VHB. Por consiguiente, la presente invención también engloba métodos para el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también engloba un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VIH, para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso del comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado mediante la combinación (por ejemplo, el mezclado) de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que comprende además una cantidad eficaz de uno o más agentes contra el VIH seleccionados del grupo que consiste en agentes antivirales contra el VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

(d) La composición farmacéutica de (c), en la que el agente anti-VIH se selecciona entre uno o más de un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

(e) Una combinación que es (i) un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (ii) un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales contra el VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos; en la que el

compuesto y el agente anti-VIH se emplea cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VIH, o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso del comienzo o de la progresión del SIDA.

(f) La combinación de (e), en la que el agente anti-VIH es un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

(g) Un método para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(h) Un método para la profilaxis o el tratamiento de la infección por el VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(i) El método de (h), en el que el compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro agente antiviral del VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

(j) Un método para la profilaxis, tratamiento o retraso del comienzo o de la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(k) El método de (j), en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro agente antiviral del VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la entrada del VIH e inhibidores de la maduración del VIH.

(l) Un método para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d), o la combinación de (e) o (f).

(m) Un método para la profilaxis o el tratamiento de la infección por el VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d), o la combinación de (e) o (f).

(n) Un método para la profilaxis, el tratamiento, o el retraso del comienzo o de la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la

composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d), o la combinación de (e) o (f).

La presente invención también incluye un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) la terapia (por ejemplo, del cuerpo humano), (b) medicina, (c) inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, (d) tratamiento o profilaxis de la infección por el VIH, o (e) tratamiento, profilaxis o retraso del comienzo o de la progresión del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear opcionalmente en combinación con uno o más agentes contra el VIH seleccionados entre agentes antivirales contra el VIH, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

Otras realizaciones de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(n) anteriores, y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características descritos anteriormente. En todas estas realizaciones etc., el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos expuestos en los párrafos anteriores, siendo el compuesto de la presente invención o su sal empleados en los mismos esencialmente puros. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más excipientes, se entiende que la expresión "esencialmente pura" es en referencia a un compuesto de Fórmula I o su sal en sí.

Otras realizaciones más de la presente invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(n) anteriores y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos anteriormente, en los que el VIH de interés es el VIH-1. Así pues, por ejemplo, en la composición farmacéutica (d), el compuesto de Fórmula I se emplea en una cantidad eficaz contra el VIH-1 y el agente anti-VIH es un agente antiviral contra el VIH-1 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidores de la integrasa del VIH-1, inhibidores de la fusión del VIH-1, inhibidores de la entrada del VIH-1 e inhibidores de la maduración del VIH-1. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser agentes útiles contra el VIH-2.

El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I significa proporcionar el compuesto al individuo en necesidad de tratamiento o profilaxis, e incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. Cuando un compuesto se proporciona en combinación con uno o más otros agentes activos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o SIDA), se entiende que el término

"administración" y sus variantes incluyen el suministro del compuesto y de otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, se pueden administrar juntos en una sola composición o se pueden administrar por separado.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte de la combinación de los ingredientes especificados. Los ingredientes adecuados para su inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, lo que significa que los ingredientes deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término "sujeto" o "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, muy preferentemente un ser humano, que ha sido sometido a tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto suficiente para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, inhibir la replicación del VIH, ejercer un efecto profiláctico y/o ejercer un efecto terapéutico después de la administración. Una realización de "cantidad eficaz" es una "cantidad terapéuticamente eficaz", que es una cantidad de un compuesto que es eficaz para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, inhibir la replicación del VIH (pudiéndose denominar cualquiera de los anteriores también en el presente documento una "cantidad eficaz para la inhibición"), tratar la infección por VIH, tratar el SIDA, retrasar el comienzo del SIDA y/o ralentizar la progresión del ARC o del SIDA en un paciente infectado por el VIH. Otra realización de "cantidad eficaz" es una "cantidad profilácticamente eficaz", que es una cantidad del compuesto que es eficaz para la profilaxis de la infección por VIH en un sujeto no infectado por el VIH o la profilaxis del ARC o del SIDA en un paciente infectado por el VIH. Se entiende que una cantidad eficaz puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención o reducción del riesgo de desarrollar SIDA. El término "prevenir", como se usa en el presente documento con respecto a una infección viral por el VIH o el SIDA, se refiere a reducir la probabilidad o la gravedad de la infección por el VIH o el SIDA.

En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz se puede referir a cada agente individual o a la combinación en su conjunto, en las que las cantidades de todos los agentes administrados en la combinación son eficaces juntos, pero en las que un agente que compone la combinación puede estar o no presente individualmente en una cantidad eficaz con referencia a lo que se considera eficaz para el agente componente si se administrara solo.

En el método de la presente invención (es decir, la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, la inhibición de la replicación del VIH, el tratamiento o la profilaxis del SIDA, el retraso del comienzo del SIDA, o el retraso o la

ralentización de la progresión del SIDA), los compuestos de la presente invención, opcionalmente, en forma de una sal, se pueden administrar a través de medios que produzcan el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Se pueden administrar por medios convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero normalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, a través de un comprimido o de una cápsula), parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión), por pulverizado de inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El compuesto también se podría administrar a través de un dispositivo de administración de fármacos implantable adaptado para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto o de una composición farmacéutica del compuesto durante un período prolongado de tiempo.

Los preparados sólidos adecuados para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Los preparados líquidos adecuados para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear cualquiera de los medios habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y emplean normalmente agua estéril como vehículo y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como un adyuvante de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, en los que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Las composiciones implantables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la materia, en los que el vehículo comprende el ingrediente químico activo con polímeros como excipientes adecuados, o utilizando un dispositivo implantable para el suministro de fármacos. Una descripción adicional de los métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención y de ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, publicada por Pharmaceutical Press y Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 y ediciones anteriores.

Se pueden utilizar formulaciones de los compuestos descritos por la Fórmula I que produzcan la sobresaturación y/o disolución rápida del fármaco para facilitar la absorción oral del fármaco. Las metodologías de formulación para provocar la sobresaturación y/o disolución rápida del fármaco incluyen, pero sin limitación, sistemas de nanopartículas, sistemas amorfos, soluciones sólidas, dispersiones sólidas y sistemas de lípidos. Dichas metodologías de formulación y técnicas para su preparación son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, se pueden preparar dispersiones sólidas usando excipientes y procesos según lo descrito en revisiones (por ejemplo, A. T. M. Serajuddin, *J Pharm Sci,* 88:10, pág. 1058-1066 (1999)). También se han descrito sistemas de nanopartículas basadas tanto en el desgaste como en la síntesis directa en revisiones tales como Wu *et al* (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, "Advanced Drug Delivery Reviews", 59:7 pág. 631-644 (2007)).

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en un intervalo de dosis de 0,001 a 1.000 mg/kg de mamífero (por ejemplo, ser humano) de peso corporal al día, o en intervalos de tiempo más largos, en días no consecutivos según el caso, en una sola dosis o en dosis divididas. Un ejemplo de un intervalo de dosis es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día, o en otros intervalos de tiempo según proceda, administrados por vía oral o por otras vías de administración en una sola dosis o en dosis divididas. Otro ejemplo de un intervalo de dosis es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día, o en otros intervalos de tiempo según proceda, administrados por vía oral o por otras vías de administración en dosis únicas o divididas. Otro ejemplo de un intervalo de dosis es de 50 mg a 1 gramo al día, en una sola dosis o en dosis divididas. Cuando el compuesto de Fórmula I se administra en forma de una sal, la referencia a una cantidad del compuesto en miligramos o en gramos se basa en la forma libre (es decir, la forma no salina) del compuesto. La administración diaria o semanal puede ser por cualquier vía de administración adecuada, pero es preferentemente a través de la administración oral, y puede ser en una sola dosis o más de una dosis en momentos escalonados (dosis diarias divididas) en cada período de 24 horas, ya sea la pauta de dosificación diaria o de una vez a la semana. Cada dosis se puede administrar usando una o múltiples unidades de dosificación según proceda.

Para pautas posológicas semanales o menos frecuentes con intervalos de tiempo más largos en días no consecutivos, se puede emplear una vía de administración parenteral. Los ejemplos de dichas pautas posológicas con intervalos de tiempo más largos en días no consecutivos incluyen, pero sin limitación, la administración una vez a la semana, una vez cada dos semanas (una vez cada dos semanas con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación), una vez al mes (por ejemplo, una vez cada 30 días, o el mismo día del calendario cada mes, con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación), una vez cada dos meses (por ejemplo, una vez cada 60 días, o el mismo día del calendario cada dos meses con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación), una vez cada 3 meses (por ejemplo, una vez cada 90 días, o el mismo día del calendario cada tres meses con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación), una vez cada seis meses (por ejemplo, una

vez cada 180 días o el mismo día del calendario cada seis meses con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación) o una vez al año (por ejemplo, una vez cada 12 meses, con libertad de acción en cuanto a la fecha exacta de la dosificación anual).

Para la administración oral (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) u otras vías de administración, las unidades de dosificación pueden contener de 1,0 mg a 1.000 mg del principio activo, por ejemplo, pero sin limitación 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50 , 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 o 1.000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Además, el compuesto se puede formular en formulaciones orales para la liberación inmediata o modificada, tal como la liberación prolongada o controlada.

El perfil farmacocinético favorable de los compuestos ensayados de la presente invención también puede hacer los compuestos adecuados para una dosificación menos frecuente. Por lo tanto, los compuestos de la invención se podrían administrar por vía oral, semanalmente, o parenteral a intervalos de tiempo más largos como se ha descrito anteriormente. Para la administración parenteral, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) a través de inyección, o usando otras técnicas de infusión. Una o más de dichas inyecciones o infusiones se pueden administrar en cada intervalo de tiempo de dosificación según sea necesario para administrar la cantidad apropiada de agente activo. El compuesto también se podría administrar subcutáneamente usando un dispositivo implantable. Para la administración parenteral que incluye dispositivos implantables que emplean intervalos de dosificación de mayor duración, tales como una vez al mes, una vez cada 3 meses, una vez cada 6 meses, una vez al año o intervalos más largos, la cantidad de dosificación se ajustaría de manera creciente según fuera necesario para proporcionar el tratamiento eficaz durante los intervalos de tiempo entre la administración de cada dosis.

Se puede variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular, y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto empleado en particular, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el modo y el momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el huésped sometido a terapia. En algunos casos, dependiendo de la potencia del compuesto o de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis administrada. La cantidad y frecuencia de administración se regularán de acuerdo con el juicio del médico asistente considerando dichos factores.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se dirige al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que es directa o indirectamente eficaz en la inhibición del VIH, en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o en el tratamiento, la profilaxis o el retraso del comienzo o de la progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz en el tratamiento, la

prevención o el retraso del comienzo o de la progresión de la infección por VIH o del SIDA y/o de las enfermedades o afecciones derivadas de las mismas o asociadas con las mismas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera eficaz, ya sea en periodos de preexposición y/o de postexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales del VIH, inmunomoduladores, agentes antiinfecciosos o vacunas útiles para el tratamiento de la infección por VIH o del SIDA. Los agentes antivirales del VIH adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que se enumeran en la siguiente Tabla A.

Tabla A: Agentes antivirales para el tratamiento de la infección por VIH o del SIDA

| Nombre | Tipo |
|---|---|
| abacavir, ABC, Ziagen® | nRTI |
| abacavir +lamivudina, Epzicom® | nRTI |
| abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir® | nRTI |
| amprenavir, Agenerase® | PI |
| atazanavir, Reyataz® | PI |
| AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir® | nRTI |
| capravirina | nnRTI |
| darunavir, Prezista® | PI |
| ddC, zalcitabina, didseoxicitidina, Hivid® | nRTI |
| ddI, didanosina, didesoxiinosina, Videx® | nRTI |
| ddI (con cubierta entérica), Videx EC® | nRTI |
| delavirdina, DLV, Rescriptor® | nnRTI |
| dolutegravir, Tivicay® | InI |
| doravirina, MK-1439 | nnRTI |
| efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin® | nnRTI |
| efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla® | nnRTI + nRTI |
| EFdA (4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina) | nRTI |
| Elvitegravir | InI |
| emtricitabina, FTC, Emtriva® | nRTI |
| emtricitabina + tenofovir DF, Truvada® | nRTI |
| emvirina, Coactinon® | nnRTI |
| enfuvirtida, Fuzeon® | FI |
| Didanosina recubierta entérica, Videx EC® | nRTI |
| etravirina, TMC-125 | nnRTI |
| fosamprenavir cálcico, Lexiva® | PI |

| | |
|---|---|
| indinavir, Crixivan® | PI |
| lamivudina, 3TC, Epivir® | nRTI |
| lamivudina + zidovudina, Combivir® | nRTI |
| lopinavir | PI |
| lopinavir + ritonavir, Kaletra® | PI |
| maraviroc, Selzentry® | EI |
| nelfinavir, Viracept® | PI |
| nevirapina, NVP, Viramune® | nnRTI |
| PPL-100 (también conocido como PL-462) (Ambrilia) | PI |
| raltegravir, MK-0518, Isentress™ | InI |
| Rilpivirina | nnRTI |
| ritonavir, Norvir® | PI |
| saquinavir, Invirase®, Fortovase® | PI |
| stavudina, d4T,dideshidrodeoxitumidina, Zerit® | nRTI |
| tipranavir, Aptivus® | PI |
| vicriviroc | EI |

EI = inhibidor de la entrada; FI = inhibidor de la fusión; InI = inhibidor de la integrasa; PI = inhibidor de la proteasa; nRTI = inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa; nnRTI = inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en una forma de sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, mesilato de delavirdina, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir.

Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-VIH no se limita a los antivirales del VIH enumerados en la Tabla A, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis del SIDA. Por lo general, en estas combinaciones, los agentes antivirales del VIH y otros agentes se emplearán en sus intervalos de dosis y pautas posológicas convencionales según lo informado en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosis descritas en “Physicians' Desk Reference”, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), 58ª edición (2004) o 59ª edición (2005, y la edición actual de “Physicians' Desk Reference” (68ª ed.). (2014), Montvale, NJ: PDR Network. Los intervalos de dosis para un compuesto de la invención en estas combinaciones pueden ser iguales a los expuestos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación y realización de ensayos de exploración para los compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes enzimáticos, que son excelentes herramientas de exploración para compuestos antivirales más potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el establecimiento o la determinación del sitio de unión del resto de agentes antivirales a la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, mediante inhibición competitiva.

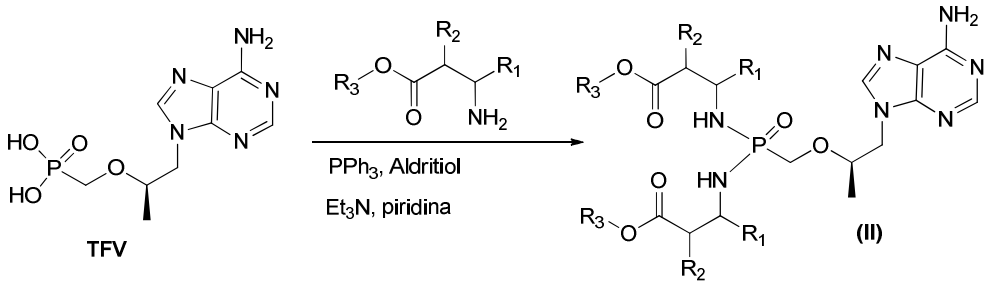
Las abreviaturas y los acrónimos empleados en el presente documento incluyen los siguientes:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ac | acetilo | HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |
| ACN | acetonitrilo | HPLC | cromatografía de líquidos de alto rendimiento |
| AcOH o HOAc | ácido acético | IPA | isopropanol |
| APCI | ionización química a presión atmosférica | iPr | isopropilo |
| ac | acuoso | LC | cromatografía de líquidos |
| Bn | bencilo | LC-MS | cromatografía de líquidos-espectrometría de masas |
| Boc o BOC | *terc*-butoxicarbonilo | mCPBA | ácido *m*-cloroperoxibenzoico |
| Bu | butilo | Me | metilo |
| Bz | benzoílo | MeOH | metanol |
| calc. | calculado | mg | miligramos |
| cBu | ciclobutilo | min | minuto |
| Cbz | benciloxicarbonilo | µL | microlitros |
| cHex | ciclohexilo | ml | mililitros |
| cPen | ciclopentilo | mmol | milimoles |
| cPr | ciclopropilo | MS | espectrometría de masas |
| DCE | 1,2-dicloroetano | Ms | metanosulfonilo (mesilo) |
| DCM | diclorometano | MTBE | *terc*-butiléter de metilo |
| DIEA o base de Hünig | *N*,*N*-diisopropiletilamina | RMN | espectrometría de resonancia magnética nuclear |
| DMA | 1,2-dimetilacetamida | Obsv. | observado |
| DMF | dimetilformamida | Ph | fenilo |
| DMSO | dimetilsulfóxido | Pr | propilo |
| EDC | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida | rac | mezcla racémica |
| EDTA | ácido etilendiaminotetraacético | TA o ta | temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 ºC) |
| ESI | ionización por electronebulización | Sat. | saturada |
| Et | etilo | SFC | cromatografía de líquidos suprecríticos |
| EtOH | etanol | tBu | *terc*-butilo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| EtOAc | acetato de etilo | TEA | trietilamina ($Et_3N$) |
| g | gramos | TFA | ácido trifluoroacético |
| h | hora | THF | tetrahidrofurano |
| HATU | hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio | TLC | cromatografía de capa fina |

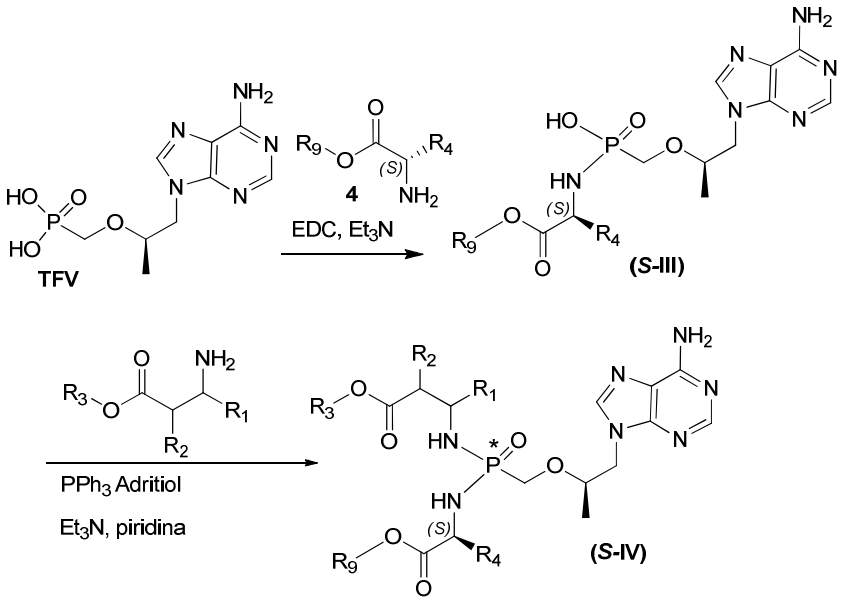
En los siguientes esquemas y ejemplos, se describen varios métodos de preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los productos intermedios se adquieren o se elaboran usando procedimientos conocidos, o de lo contrario, ilustrados. En el siguiente esquema, se describe una de las vías aplicadas frecuentemente para la obtención de los compuestos de Fórmula I. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de reacción en los esquemas puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados.

**ESQUEMA 1**



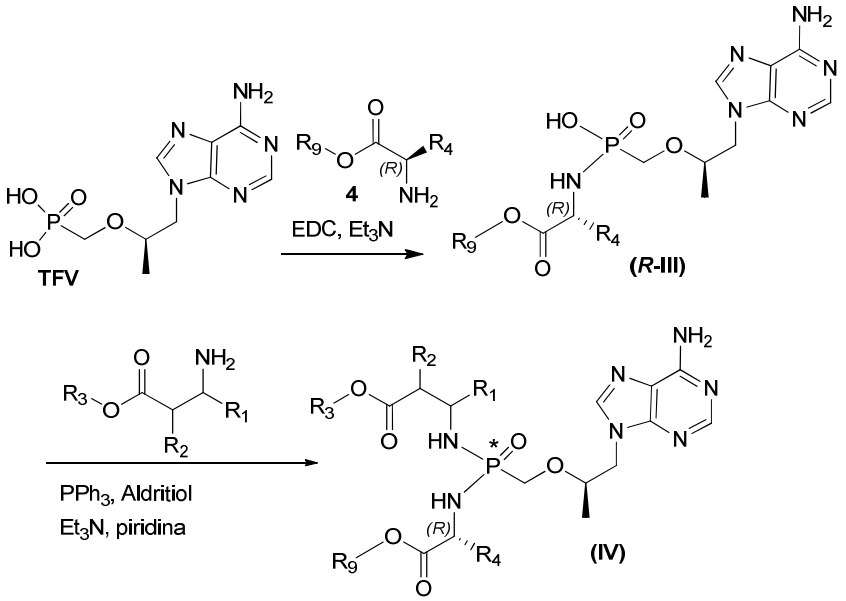

Se pueden preparar compuestos simétricos de Fórmula II a partir de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico, denominados en el presente documento TFV, con beta-aminoésteres sustituidos de manera variable en una reacción de condensación en un solo recipiente y de una sola etapa con 2,2'-dipiridildisulfuro (Aldritiol), trifenilfosfina y base. Los aminoésteres que no se encuentran disponibles en el mercado se pueden preparar fácilmente mediante la condensación entre el correspondiente aminoácido y los alcoholes con cloruro de tionilo.

**ESQUEMA 2**




Se han desarrollado múltiples procedimientos para la síntesis de compuestos asimétricos de Fórmula IV y Fórmula V. En uno de dichos ejemplos, se pueden preparar los compuestos de Fórmula *S*-III a partir de TFV, con L-aminoésteres en condiciones de acoplamiento con EDC. La reacción posterior de *S*-III con un beta-aminoéster correspondiente en condiciones de condensación de 2,2'-dipiridildisulfuro (Aldritiol) proporciona el producto de Fórmula *S*-IV. Los aminoésteres que no se encuentran disponibles en el mercado se pueden preparar fácilmente mediante la condensación entre el correspondiente aminoácido y los alcoholes con cloruro de tionilo.

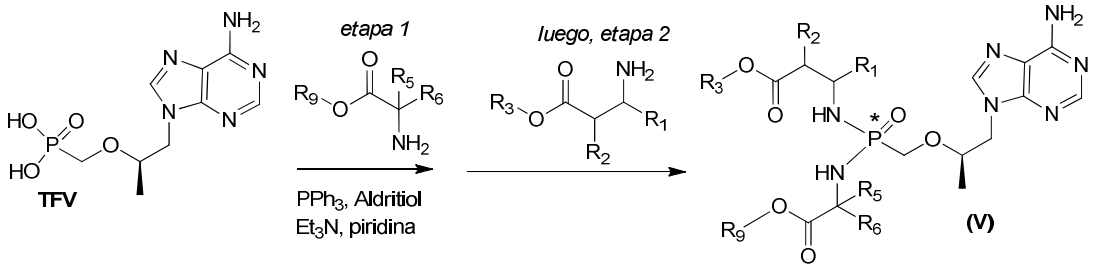
**ESQUEMA 3**




De igual manera, los compuestos de Fórmula *R*-III se pueden preparar a partir de TFV, con D-aminoésteres en condiciones de acoplamiento con EDC. La reacción posterior de R-III

con un beta-aminoéster correspondiente en condiciones de condensación de 2,2'-dipiridildisulfuro (Aldritiol) produce los productos de Fórmula *R*-IV. Los aminoésteres que no se encuentran disponibles en el mercado se pueden preparar fácilmente mediante la condensación entre el correspondiente aminoácido y los alcoholes con cloruro de tionilo.

**ESQUEMA 4**




Finalmente, se pueden preparar compuestos asimétricos de Fórmula V en un procedimiento de dos recipientes y dos etapas. En este caso, se condensa TFV inicialmente con aminoésteres no naturales disustituidos geminalmente en la primera etapa con 2,2'-dipiridildisulfuro (Aldritiol), trifenilfosfina y base. A continuación, se añaden beta-aminoésteres sustituidos de manera variable a la reacción de un recipiente para proporcionar los productos de Fórmula V. Se pueden preparar fácilmente los aminoésteres que no estén disponibles en el mercado mediante la condensación entre el correspondiente aminoácido y alcoholes con cloruro de tionilo.

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en atmósfera de nitrógeno o de argón usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó bien mediante cromatografía de capa fina (TLC) analítica, habitualmente realizada con placas de TLC previamente recubiertas de E. Merck, gel de sílice 60F-254, espesor de la capa de 0,25 mm o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS).

Por lo general, el sistema de LC-MS analítico usado consistía en una plataforma ZQ™ de Waters con ionización por electronebulización en modo de detección de iones positivos con una HPLC serie 1100 de Agilent con automuestreador. Comúnmente, la columna era una Xterra MS de Waters C18, 3,0 × 50 mm, 5 $\mu$m o una Acquity UPLC® BEH de Waters C18 1,0 x 50 mm, 1,7 $\mu$m. El caudal era de 1 ml/min, y el volumen de inyección era de 10 $\mu$l. La detección UV estaba en el intervalo de 210–400 nm. La fase móvil consistía en disolvente A (agua más TFA al 0,05 %) y disolvente B (acetonitrilo más TFA al 0,05 %) con un gradiente de disolvente A al 100 % durante 0,7 min variando hasta disolvente B al 100 % durante 3,75 min, mantenido durante 1,1 min, luego invirtiendo hasta disolvente A al 100 % durante 0,2 min.

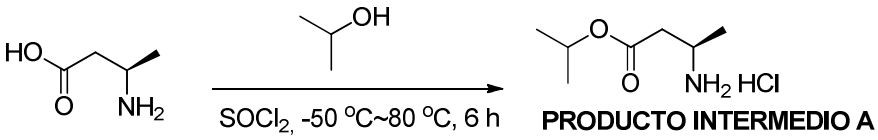
Las purificaciones mediante HPLC preparativa normalmente se realizaron usando bien un sistema dirigido por espectrometría de masas o un sistema no guiado por masa. Por lo general, se realizaron en una estación de trabajo cromatográfica de Waters configurada con un sistema de LC-MS que consistía en: sistema de MS de un solo quad ZQ™ de Waters con ionización por

electronebulización, bomba de gradiente 2525 de Waters , inyector/colector 2767 de Waters, Detector PDA 996 de Waters, condiciones de MS de: 150-750 uma, electronebulización positiva, recogida generada por MS, y una columna SUNFIRE® C-18 5 micrómetros, 30 mm (di) x 100 mm de Waters. Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (10-100 %) en agua que contenían TFA al 0,1%. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min, el volumen de inyección fue de 1.800 $\mu$l y el intervalo de detección UV fue de 210–400 nm. Un sistema de HPLC preparativa alternativo usado fue la estación de trabajo Gilson, que consistía en: inyector/colector GX-281 de Gilson, Detector UV/VIS-155 de Gilson, Bombas 333 y 334 de Gilson, y bien una columna Gemini-NX C-18 5 micrómetros, 50 mm (di) x 250 mm de Fenomenex o una columna XBridge™ C-18 5 micrómetros OBD™, 30 mm (di) x 250 mm de Waters. Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (0-75 %) en agua que contenían 5 mmol de $(NH_4)HCO_3$. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min para la columna Xbridge™ de Waters y a 90 ml/min para la columna Gemini de Fenomenex . El volumen de inyección varió de 1.000-8.000 $\mu$l, y el intervalo de detección UV fue de 210–400 nm. Los gradientes de las fases móviles se optimizaron para los compuestos individuales. Las reacciones realizadas usando radiación de microondas normalmente se llevaron a cabo usando un optimizador Emrys fabricado por Personal Chemistry o un iniciador fabricado por Biotage. La concentración de las soluciones se llevó a cabo en un evaporador giratorio a presión reducida. Por lo general, la cromatografía ultrarrápida se realizó usando bien un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage® (Dyax Corp.), un aparato de Rf CombiFlash® de ISCO , o un Companion XL CombiFlash® de ISCO sobre gel de sílice (32-63 μM, tamaño de poro de 60 Å) en cartuchos previamente empaquetados del tamaño indicado. Los espectros de RMN de $^1H$ se adquirieron en espectrómetros de 500 MHz en soluciones de $CDCl_3$ a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se presentaron en partes por millón (ppm). Se usó el tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en soluciones de $CD_3Cl$, y el pico de $CH_3OH$ residual o TMS se usó como patrón interno en las soluciones de $CD_3OD$. Las constantes de acoplamiento (J) se presentaron en hercios (Hz). La cromatografía analítica quiral se realizó más comúnmente en una de las columnas CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK®AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA o CHIRALCEL® OJ (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con el porcentaje indicado bien de etanol en hexano (% de Et/Hex) o de isopropanol en heptano (% de IPA/Hep) como sistemas de disolventes isocráticos. La cromatografía preparativa quiral se realizó en una de las columnas CHIRALPAK AS, de CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL®IA, CHIRALCEL® OJ (20 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con los sistemas de disolventes isocráticos deseados identificados en la cromatografía analítica quiral o mediante condiciones de líquidos supercríticos (SFC).

A menos que se especifique lo contrario, se entiende que cada centro quiral de un compuesto puede existir en las estereoconfiguraciones "*S*" o "*R*", o como una mezcla de ambas. Algunos compuestos de Fórmula I pueden contener un centro quiral de fósforo. Los Ejemplos 6-

28 contienen un centro quiral de fósforo. La mezcla isomérica de cada uno de los Ejemplos 6-28 se separó, proporcionando un Isómero #A, por ejemplo, el Isómero 6A (isómero más rápido en eluir) y un Isómero #B, por ejemplo, el Isómero 6B (isómero más despacio en eluir), basándose en su orden de elución observado, como resultado de la separación realizada en el ejemplo. Los tiempos de retención solo se proporcionan para mostrar el orden relativo de elución de cada isómero en un ejemplo. El orden de elución de los isómeros separados puede diferir si se realiza en condiciones diferentes de las empleadas en el presente documento. No se determinó la estereoquímica absoluta (*R* o *S*) del centro quiral de fósforo de cada uno de los estereoisómeros separados "A" y "B" en los Ejemplos 6-23 y 26-28, y "A" y "B" solo se refieren al orden de elución. Se determinó la estereoquímica absoluta (*R* o *S*) del centro quiral de fósforo de cada uno de los isómeros separados "A" y "B" en los Ejemplos 24 y 25. Se puede usar un asterisco (*) en las representaciones de la estructura química asociada de los compuestos ilustrativos para indicar el centro quiral de fósforo.

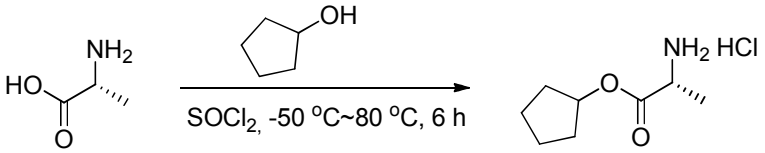
**PRODUCTO INTERMEDIO A**




**PRODUCTO INTERMEDIO A**

<u>Clorhidrato de (*R*)-isopropil-3-aminobutanoato:</u> Se añadió cloruro de tionilo (6,9 g, 58,2 mmol) gota a gota a una solución de ácido (*R*)-3-aminobutanoico (2 g, 19,4 mmol) en propan-2-ol (30 ml) a -50 ºC. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y luego se calentó a 80 ºC durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, dando un residuo, que se trituró con éter dietílico enfriado en hielo, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,1$.

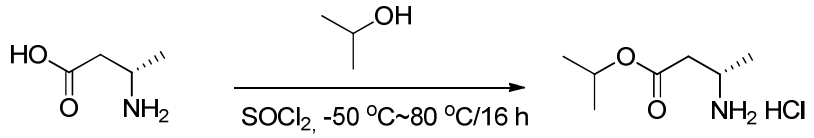
**PRODUCTO INTERMEDIO B**




**PRODUCTO INTERMEDIO B**

<u>(*R*)-ciclopentil 2-aminopropanoato:</u> el PRODUCTO INTERMEDIO B se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (7,8 g, 67,3 mmol) y ácido (*R*)-2-aminopropanoico (2,0 g, 22,5 mmol) en ciclopentanol (60 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 158,1$.

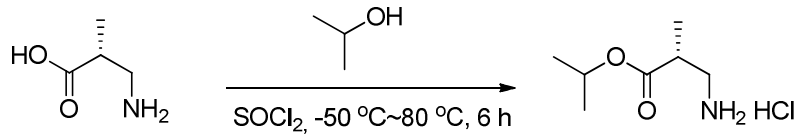
**PRODUCTO INTERMEDIO C**




**PRODUCTO INTERMEDIO C**

Clorhidrato de (*S*)-isopropil-3-amino-2-metilpropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO C se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (6,9 g, 58,2 mmol) y ácido (*S*)-3-aminobutanoico (2 g, 19,4 mmol) en propan-2-ol (30 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,2$.

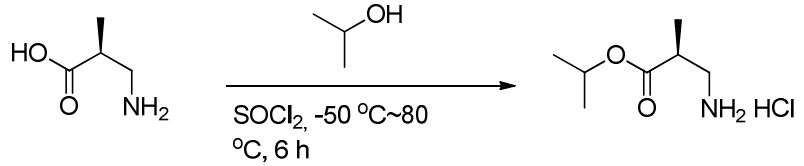
**PRODUCTO INTERMEDIO D**




**PRODUCTO INTERMEDIO D**

Clorhidrato de (*R*)-isopropil-3-amino-2-metilpropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO D se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (3,4 g, 29,1 mmol) y ácido (*R*)-3-amino-2-metilpropanoico (1 g, 9,7 mmol) en propan-2-ol (30 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,1$.

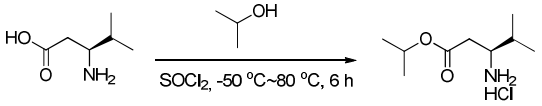
**PRODUCTO INTERMEDIO E**




**PRODUCTO INTERMEDIO E**

Clorhidrato de (*S*)-isopropil-3-amino-2-metilpropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO E se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (3,4 g, 29,1 mmol) y ácido (*S*)-3-amino-2-metilpropanoico (1 g, 9,7 mmol) en propan-2-ol (30 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,0$.

**PRODUCTO INTERMEDIO F**

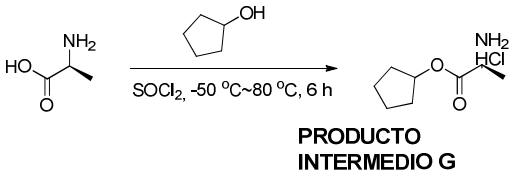



**PRODUCTO INTERMEDIO F**

Clorhidrato de (S)-3-amino-4-metilpentanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO F se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo

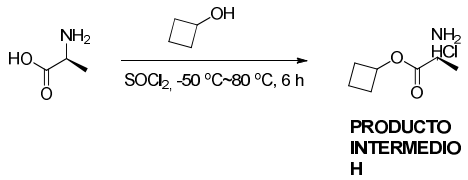
de cloruro de tionilo (8,16 g, 68,6 mmol) y ácido (S)-3-amino-4-metilpentanoico (3 g, 22,87 mmol) en propan-2-ol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 174,0.

**PRODUCTO INTERMEDIO G**



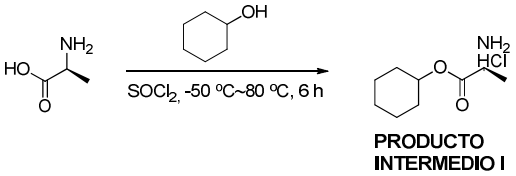

(*S*)-ciclopentil 2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO G se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (7,8 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2,0 g, 22,5 mmol) en ciclopentanol (60 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 158,0.

**PRODUCTO INTERMEDIO H**



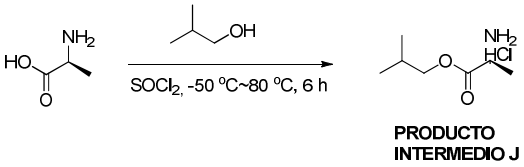

Clorhidrato de (*S*)-ciclobutil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO H se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (7,8 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2,0 g, 22,5 mmol) en ciclobutanol (30 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 144,2.

**PRODUCTO INTERMEDIO I**



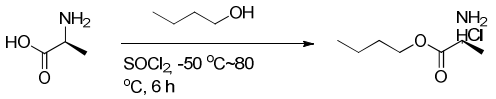

Clorhidrato de (*S*)-ciclohexil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO I se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en ciclohexanol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 172,1.

**PRODUCTO INTERMEDIO J**




Clorhidrato de (*S*)-isobutil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO J se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en 2-metilpropan-1-ol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 146,2.

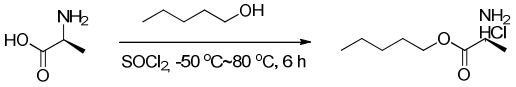
**PRODUCTO INTERMEDIO K**




PRODUCTO INTERMEDIO K

Clorhidrato de (*S*)-butil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO K se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en butan-1-ol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,2$.

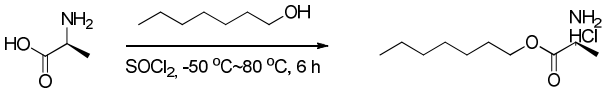
**PRODUCTO INTERMEDIO L**




PRODUCTO INTERMEDIO L

Clorhidrato de (*S*)-pentil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO L se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en pentan-1-ol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 160,2$.

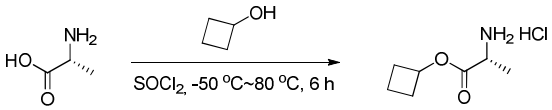
**PRODUCTO INTERMEDIO M**




PRODUCTO INTERMEDIO M

Clorhidrato de (*S*)-heptil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO M se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*S*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en heptan-1-ol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 188,2$.

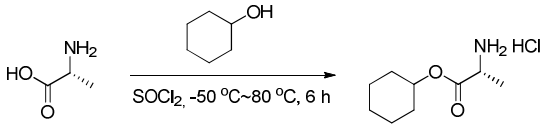
**PRODUCTO INTERMEDIO N**




PRODUCTO INTERMEDIO N

Clorhidrato de (*R*)-ciclobutil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO N se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (7,8 g, 67,3 mmol) y ácido (*R*)-2-aminopropanoico (2,0 g, 22,5 mmol) en ciclobutanol (30 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 144,0$.

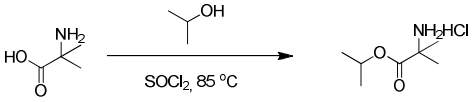
## PRODUCTO INTERMEDIO O




PRODUCTO INTERMEDIO O

Clorhidrato de (*R*)-ciclohexil-2-aminopropanoato: el PRODUCTO INTERMEDIO O se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO A, partiendo de cloruro de tionilo (8,0 g, 67,3 mmol) y ácido (*R*)-2-aminopropanoico (2 g, 22,5 mmol) en ciclohexanol (50 ml): LC/MS: $[(M+1)]^+ = 172,1$.

## PRODUCTO INTERMEDIO P

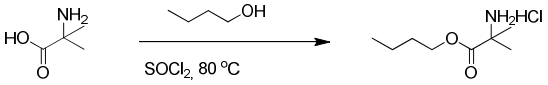



PRODUCTO INTERMEDIO P

Clorhidrato de isopropil-2-amino-2-metilpropanoato:

Se trató una solución pura de isopropanol (89 ml, 1164 mmol) lentamente con cloruro de tionilo (15,57 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente durante un período de 2 min (exotermia hasta ~60 °C). Se trató la mezcla con ácido 2-amino-2-metilpropanoico (20 g, 194 mmol) y se adaptó a un condensador de reflujo. Se calentó esta suspensión hasta 85 °C (reflujo) y se agitó durante 3 días. Se concentró la solución transparente resultante a sequedad. Se cristalizó el aceite resultante mediante trituración en éter dietílico y hexanos. Se aislaron los sólidos por filtración y se secaron bajo un alto vacío, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146,1$.

## PRODUCTO INTERMEDIO Q

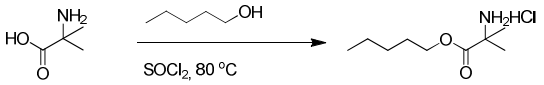



PRODUCTO INTERMEDIO Q

Clorhidrato de butil-2-amino-2-metilpropanoato:

El PRODUCTO INTERMEDIO Q se preparó a escala de 8 mmol de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO P, partiendo de ácido 2-amino-2-metilpropanoico, a excepción del uso de n-butanol, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 160,1$.

## PRODUCTO INTERMEDIO R



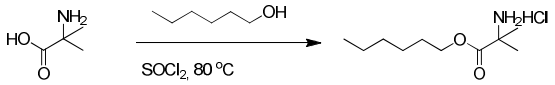

PRODUCTO INTERMEDIO R

Clorhidrato de pentil-2-amino-2-metilpropanoato:

Se trató una solución pura de pentan-1-ol (205 g, 2327 mmol) lentamente con cloruro de tionilo (15,57 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente durante un período de 10 min. Se trató la mezcla con ácido 2-amino-2-metilpropanoico (40 g, 388 mmol) y se adaptó a un condensador de reflujo,

y se agitó a 80 °C durante un fin de semana. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y luego se disolvió en agua (1 l) y se lavó con EtOAc/hexano 1:1 (2 x 2 l), hexanos (1 x 2 l) y diclorometano (3 x 1 l). Se concentró la capa acuosa y se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo y luego con tolueno. Se secó el residuo durante una noche bajo un alto vacío. Se trituraron los sólidos con ~500 ml de éter dietílico, se filtraron y se secaron, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 174,2$.

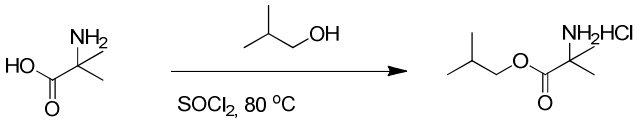
**PRODUCTO INTERMEDIO S**




PRODUCTO INTERMEDIO S

Clorhidrato de hexil-2-amino-2-metilpropanoato:
el PRODUCTO INTERMEDIO S se preparó a escala de 388 mmol de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO R, partiendo de ácido 2-amino-2-metilpropanoico, a excepción del uso de n-hexanol, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 187,9$.

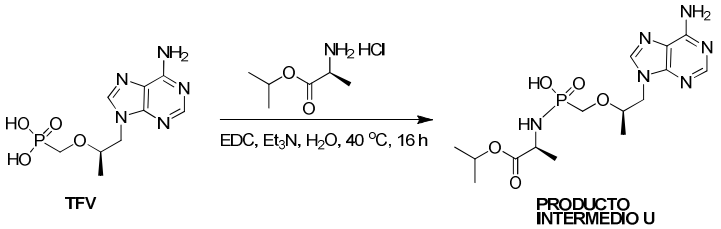
**PRODUCTO INTERMEDIO T**




PRODUCTO INTERMEDIO T

Clorhidrato de isobutil-2-amino-2- metilpropanoato:
el PRODUCTO INTERMEDIO T se preparó a escala de 36,8 mmol de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO R, partiendo de ácido 2-amino-2-metilpropanoico, a excepción del uso de isobutanol, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 160,1$.

**PRODUCTO INTERMEDIO U**



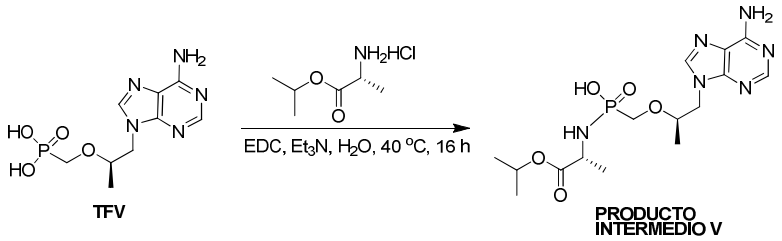

TFV

PRODUCTO INTERMEDIO U

Ácido P-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-*N*-[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]fosfonamídico: a una solución de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico (denominado en el presente documento TFV, 3,0 g, 10,5 mmol) en agua (50 ml), se añadieron EDC (10,0 g, 52,2 mmol) y clorhidrato de (*S*)-isopropil-2-aminopropanoato (8,8 g, 52,2 mmol) a temperatura ambiente. Se ajustó el valor de pH de la solución resultante hasta 7,2~7,6 con TEA (5,3 g, 52,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a

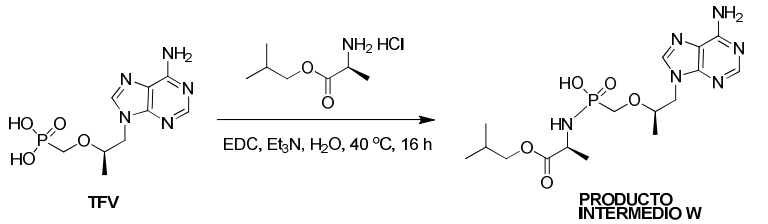
40 ºC durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en las siguientes condiciones: Columna: C18, 330 g, 20-35 µm, 100 Å; fase móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 5 mM; fase móvil B: ACN; gradiente: B al 5~20 % en 25 min; caudal: 50 ml/min; detector 254 nm; tiempo de retención: 18 min, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 401,2.

**PRODUCTO INTERMEDIO V**



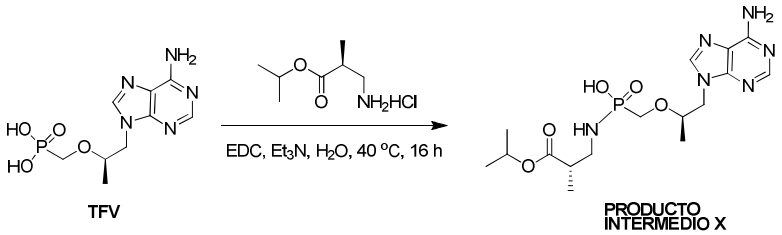

Ácido P-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-*N*-[(1*R*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO V se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con clorhidrato de (*R*)-isopropil 2-aminopropanoato: LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 401,2.

**PRODUCTO INTERMEDIO W**



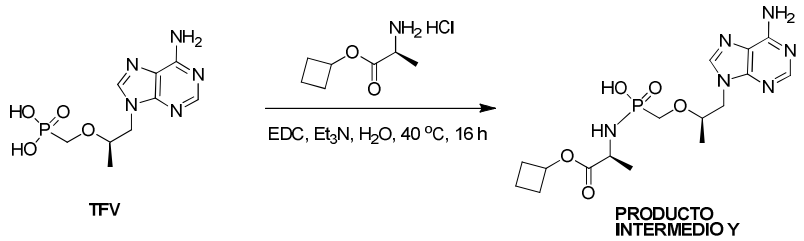

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-isobutoxi-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO W se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO J: LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 415,0.

**PRODUCTO INTERMEDIO X**



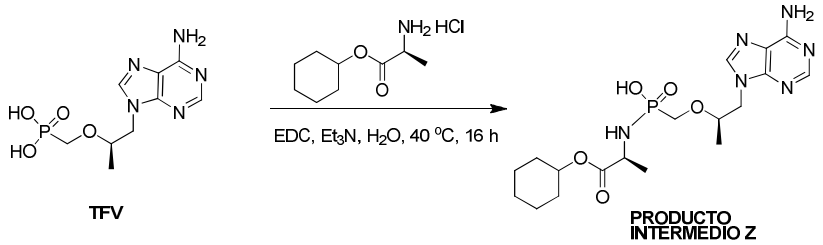

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-3-isopropoxi-2-metil-3-oxopropil)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO X se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO E: LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 415,1.

**PRODUCTO INTERMEDIO Y**



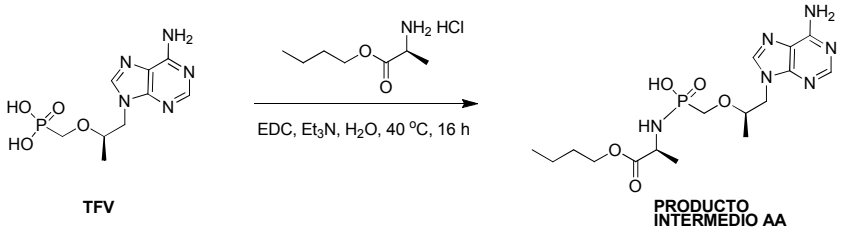

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-ciclobutoxi-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO Y se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO H: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 413,0$.

**PRODUCTO INTERMEDIO Z**



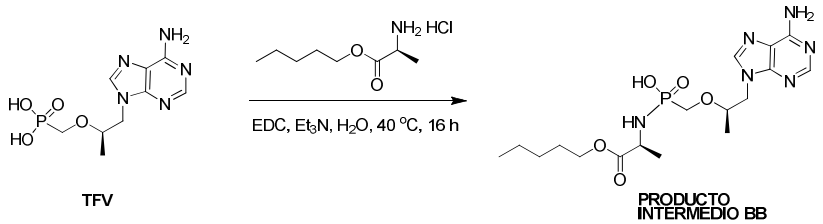

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-(ciclohexiloxi)-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO Z se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO I: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 441,1$.

**PRODUCTO INTERMEDIO AA**




Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO AA se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO K: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 415,0$.

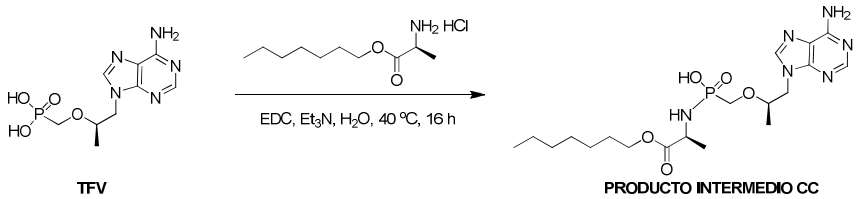
**PRODUCTO INTERMEDIO BB**




Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-

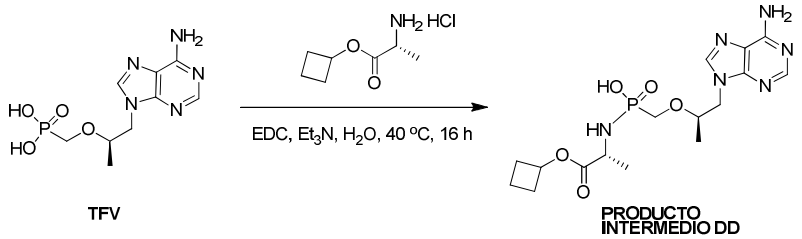
2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO BB se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO l: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 457,2$.

**PRODUCTO INTERMEDIO CC**



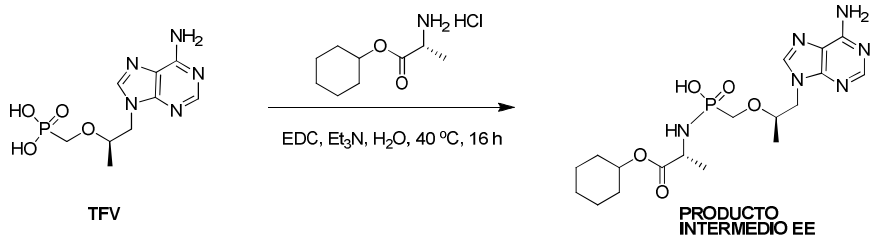

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*S*)-1-(heptiloxi)-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO CC se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO M: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 429,0$.

**PRODUCTO INTERMEDIO DD**



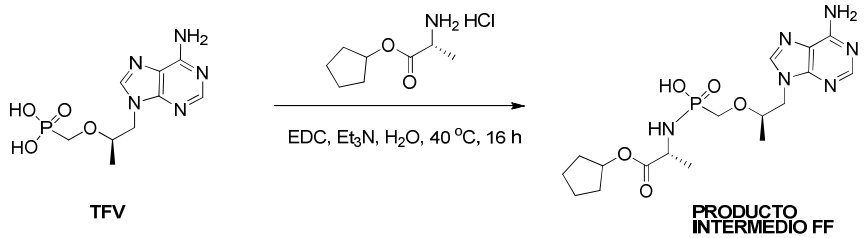

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*R*)-1-ciclobutoxi-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO DD se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO N: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 412,9$.

**PRODUCTO INTERMEDIO EE**



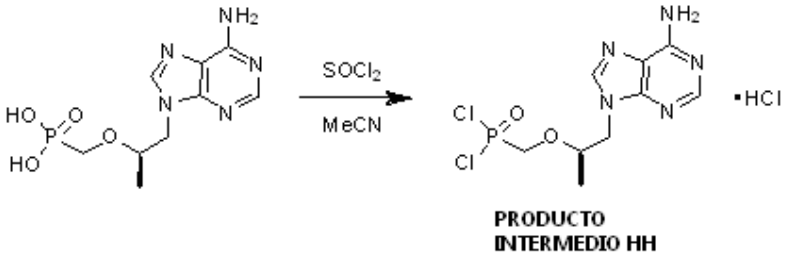

Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*R*)-1-(ciclohexiloxi)-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO EE se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO O: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 441,1$.

**PRODUCTO INTERMEDIO FF**




Ácido P-(((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)-*N*-((*R*)-1-(ciclopentiloxi)-1-oxopropan-2-il)fosfonamídico: el PRODUCTO INTERMEDIO FF se preparó de una manera similar a la descrita para la síntesis del PRODUCTO INTERMEDIO U, partiendo de TFV con el PRODUCTO INTERMEDIO B: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 427,0$.

**PRODUCTO INTERMEDIO HH**

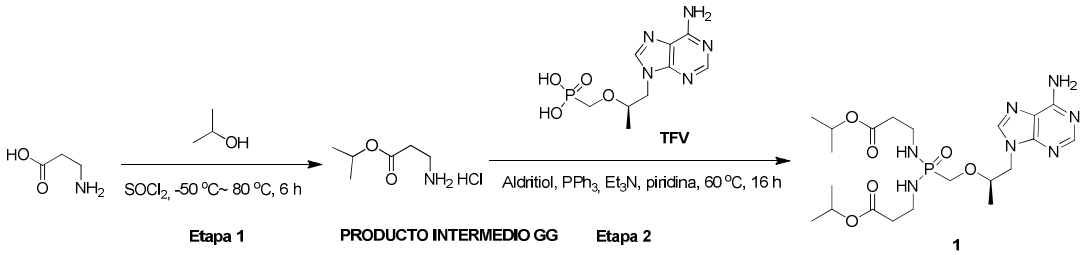



Clorhidrato de dicloruro de (R)-(((1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico (HH)

A una solución agitada de clorhidrato de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico (30 g, 93 mmol) en acetonitrilo (600 ml), se añadió cloruro de tionilo (27,1 ml, 371 mmol), y se calentó la mezcla hasta 75 ºC durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se conectó a un aparato de destilación. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 40 ºC al vacío para llevar a cabo la destilación. La destilación continuó hasta que el volumen de la mezcla de reacción alcanzó los 150 ml. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirió el matraz a una caja de manipulación con guantes y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con 2-MeTHF (100 ml). Luego se secó el sólido al vacío en la caja de manipulación con guantes, proporcionándose el PRODUCTO INTERMEDIO HH en forma de un sólido.

Para la caracterización mediante RMN de $^{31}P$, el PRODUCTO INTERMEDIO HH se disolvió en MeOH anhidro para preparar el aducto bis-metoxi de HH: RMN de $^{31}P$ (202,5 MHz; $CD_3OD$) δ 24,55; LCMS: $[(M+1)]+ = 316,11$.

## EJEMPLO 1

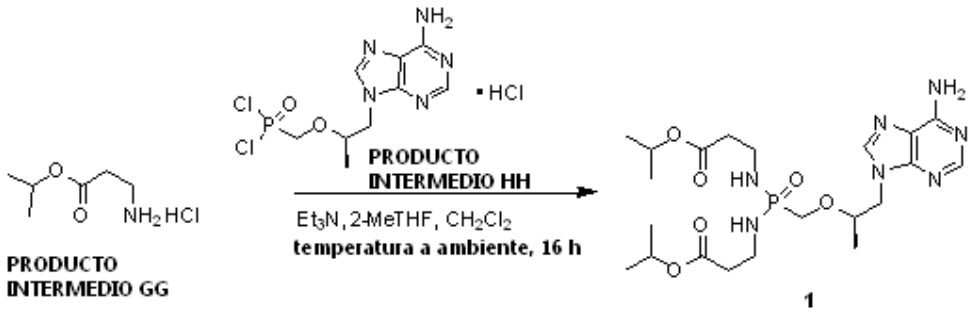



8-Óxido de 8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2-metil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico (1):

Etapa 1: Clorhidrato de isopropil-3-aminopropanoato (PRODUCTO INTERMEDIO GG): se añadió cloruro de tionilo (2,0 g, 16,8 mmol) gota a gota a una solución de ácido 3-aminopropanoico (0,5 g, 5,61 mmol) en propan-2-ol (10 ml) a -50 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y luego se calentó a 80 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, proporcionando un residuo que se trituró con éter dietílico enfriado con hielo, proporcionando el compuesto del título: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 132,1$.

Etapa 2: 8-Óxido de 8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2-metil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico: A una suspensión de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico (denominados en el presente documento TFV, 100 mg, 0,35 mmol) en piridina (5 ml), se añadieron el PRODUCTO INTERMEDIO GG (183 mg, 1,39 mmol), $Et_3N$ (211 mg, 2,09 mmol), $PPh_3$ (365 mg, 1,39 mmol) y 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (Aldritiol, 307 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 16 horas bajo una atmósfera $N_2$. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante elución en gradiente sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ del 1 % al 10 % ), proporcionando el compuesto del título: RMN de $^1H$ (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,04 (s a, 2H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,40 (dd, *J* = 3,2; 14,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 7,6; 14,4 Hz, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 8,4; 12,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 8,4; 12,8 Hz, 1H), 3,25-3,09 (m, 6H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,26-1,23 (m, 15H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz; $CDCl_3$) δ 23,12; LC/MS: $[(M+1)]^+ = 514,1$.

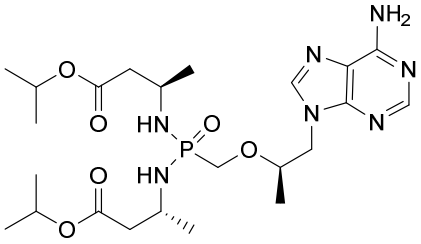
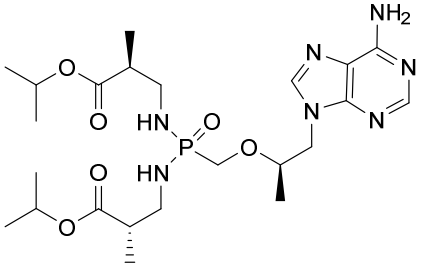
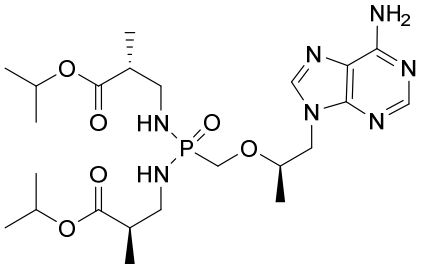
### 1A: Método alternativo de preparación del Compuesto 1

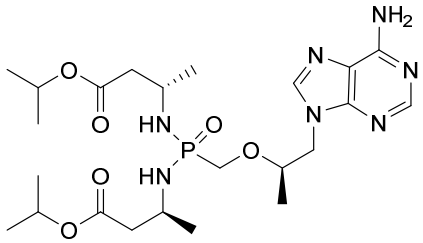


Se trató una mezcla del PRODUCTO INTERMEDIO HH (200 mg, 0,62 mmol) y del PRODUCTO INTERMEDIO GG (217 mg, 1,30 mmol) En 2-MeTHF (1,65 ml)/DCM (0,41 ml) con trimetilamina (0,43 ml, 3,1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en MeCN/agua 1:1(4 ml), y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (Columna XBridge 10 µm C18 30 x 250 mm; $CH_3CN$ al 10–70 % en una solución 5 mM de $NH_4HCO_3$ durante 30 min), proporcionando el Compuesto 1: LC/MS: [(M+1)]+ = 514,1.

Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 1. La columna titulada INT proporciona el compuesto intermedio ilustrativo usado para elaborar cada compuesto ilustrado.

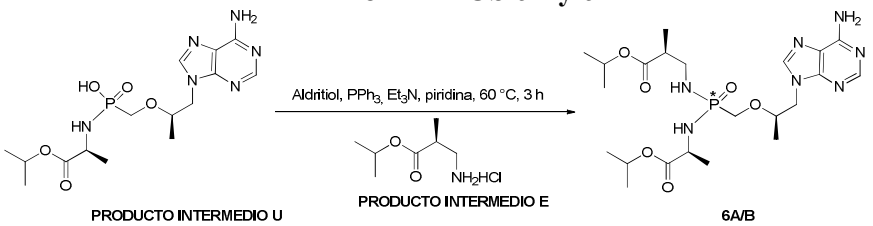
**TABLA 1**

| Ej. | Estructura | Nombre IUPAC | LC/MS $(M+1)^+$ | INT. |
|---|---|---|---|---|
| 2 |  | 8-óxido de 6*R*,10*R*)-8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2,6,10-trimetil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico | Calc. = 542,3, encont. = 542,1 | A |
| 3 |  | 8-óxido de (5*S*,11*S*)-8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2,5,11-trimetil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico | Calc. = 542,3, encont. = 542,2 | E |
| 4 |  | 8-óxido de (5*R*,11*R*)-8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2,5,11-trimetil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico | Calc. = 542,3, encont. = 542,1 | D |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  | 8-óxido de (6*S*,10*S*)-8-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}-2,6,10-trimetil-4-oxo-3-oxa-7,9-diaza-8-fosfadodecan-12-oato 1-metiletílico | Calc. = 542,3, encont. = 542,5 | C |

| **Ej..** | **Desplazamiento de RMN de $^{31}P$ (ppm)** | **Condiciones de purificación** |
|---|---|---|
| 2 | 20,20 (162 MHz; $CDCl_3$) | cromatografía de columna de gel de sílice, eluida con DCM:MeOH (50:1 a 10:1) |
| 3 | 23,13 (162 MHz; $CDCl_3$) | cromatografía de columna de gel de sílice, eluida con DCM:MeOH (50:1 a 10:1) |
| 4 | 23,01 (162 MHz; $CDCl_3$) | cromatografía de columna de gel de sílice, eluida con DCM:MeOH (50:1 a 10:1) |
| 5 | 23,01 (162 MHz; $CD_3OD$) | cromatografía de columna de gel de sílice, eluida con DCM:MeOH (50:1 a 10:1) |

## EJEMPLOS 6A y 6B

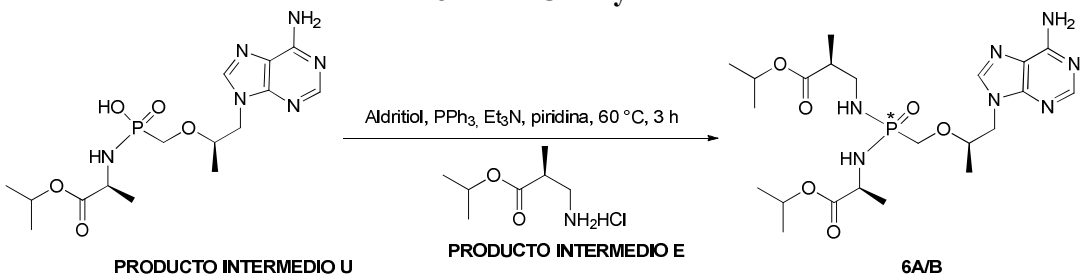



*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico (6A y 6B):

A una solución del PRODUCTO INTERMEDIO U (100 mg, 0,25 mmol) en piridina (5 ml), se añadieron el PRODUCTO INTERMEDIO E (43,5 mg, 0,30 mmol), $Et_3N$ (50 mg, 0,50 mmol), 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (Aldritiol, 110 mg, 0,50 mmol) y $PPh_3$ (131 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 60 ºC durante 3 horas bajo una atmósfera de $N_2$. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante elución en gradiente sobre columna de gel de sílice

($MeOH/CH_2Cl_2$ del 1 % al 10 %), proporcionando una mezcla de dos isómeros en fósforo. A continuación, se separaron estos isómeros mediante HPLC quiral preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil: Hexano/EtOH (80/20, 25 min); caudal: 20 ml/min; detector 254/220 nm, proporcionando el **Isómero 6A** (más rápido en eluirse, Tr = 14,2 min) en forma de un sólido: RMN de $^1H$ (400 MHz; $CD_3OD$) δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 5,04-4,97 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 3,2 Hz, 14,4 Hz, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 8,8; 13,2 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 9,6; 13,2 Hz, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,31-1,22 (m, 15H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz; $CD_3OD$) δ 24,87; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 528,5; y el **Isómero 6B** (más lento en eluirse, Tr = 20 min) en forma de un sólido: RMN de $^1H$ (400 MHz; $CD_3OD$ ) δ 8,23 (s, 2H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 3,2; 14,4 Hz, 1H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,57 (dd, *J* = 10,8; 13,2 Hz, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26-1,21 (m, 15H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); $^{31}P$ RMN de (162 MHz; $CD_3OD$) δ 25,04; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 528,4.

**EJEMPLO 7A y 7B**

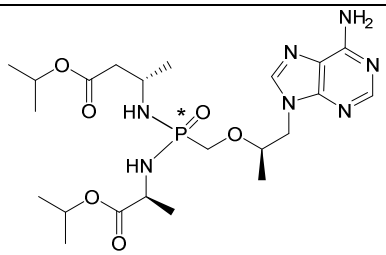
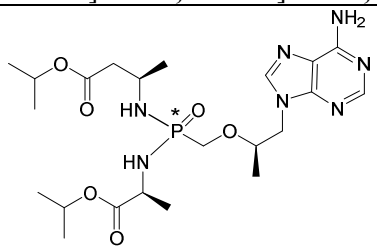


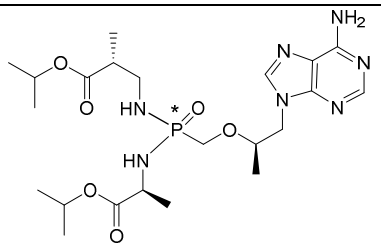
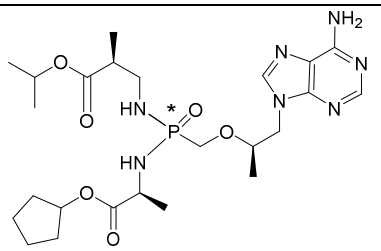
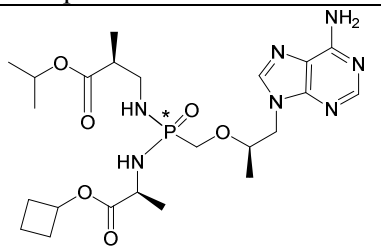

<u>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico (7A y 7B)</u> : Los dos compuestos del título se prepararon de la misma manera que se describe para el Ejemplo 6A/B a partir del PRODUCTO INTERMEDIO U y PRODUCTO INTERMEDIO AA. Los dos isómeros se separaron mediante HPLC prep. en las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$ en agua ), fase móvil B ($CH_3CN$); gradiente: B al 25~30 % en 10 min. caudal: 20 ml/min; detector: 254/220 nm;, proporcionando el **Isómero 7A** (más rápido en eluirse, Tr = 5,5 min) en forma de un sólido: RMN de $^1H$ (400 MHz; $CD_3OD$) δ 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,40 (dd, *J* = 3,2; 14,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 7,2; 14,4 Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 7,6; 13,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 9,6; 13,2 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,21 (m, 15H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz; $CD_3OD$) δ 24,93 (desacoplado); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 514,5; y el **Isómero 7B** (más lento en eluirse, Tr = 7,3

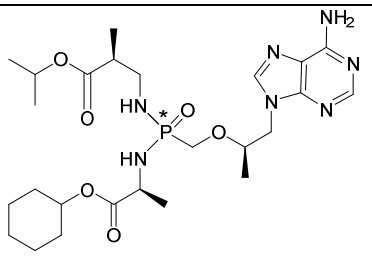
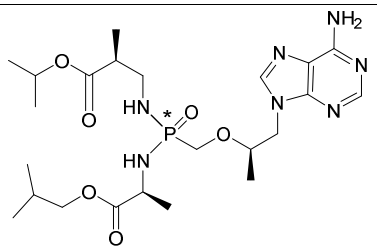
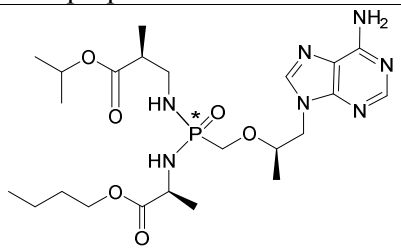
min) en forma de un sólido: RMN de $^{1}H$ (400 MHz; $CD_3OD$) δ 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 5,03 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,90 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 3,2; 14,4 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 7,2; 14,8 Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 10,4; 12,8 Hz, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 15H); RMN de $^{31}P$ (162 MHz; $CD_3OD$) δ 25,16 (desacoplado); LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 514,5.

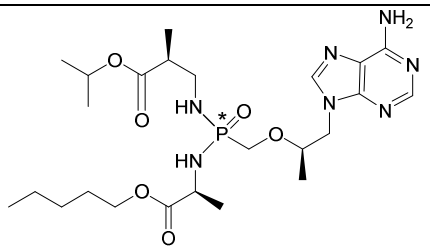
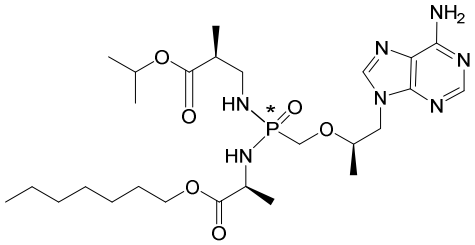
Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 6A/B. La columna titulada INT proporciona los compuestos intermedios ilustrativos usados para elaborar cada compuesto ilustrado. Los diastereoisómeros se separaron bien mediante HPLC prep. o HPLC quiral preparativa. No se determinó la esteroquímica absoluta del isómero "A" (más rápido en eluirse) ni del isómero "B" (más lento en eluirse ) de cada ejemplo.

**TABLA 2**

| Ej. | ESTRUCTURA/NOMBRE DEL EJEMPLO | LC/MS $(M+1)^+$ | INT. |
|---|---|---|---|
| 8A y 8B |  (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; y (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico | 528,5 y 528,5 | C y O |
| 9A y 9B |  (3*R*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; y (3*R*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico | 528,5 y 528,5 | A y O |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10A y 10B |  *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*R*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*R*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico | 528,4 y 528,5 | D y O |
| 11A y 11B |  *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclopentílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclopentílico | 554,4 y 554,4 | E y G |
| 12A y 12B |  *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclobutílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclobutílico | 540,2 y 540,2 | E e Y |

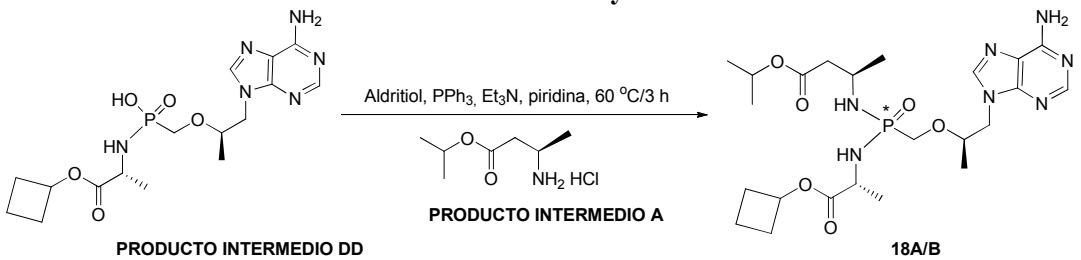
| | | | |
|---|---|---|---|
| 13A y 13B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclohexílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclohexílico | 568,5 y 568,5 | E y Z |
| 14A y 14B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 2-metilpropílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 2-metilpropílico | 542,5 y 542,4 | E y W |
| 15A y 15B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato butílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato butílico | 542,4 y 542,3 | E y AA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16A y 16B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato pentílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato pentílico | 556,5 y 556,5 | E y BB |
| 17A y 17B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato heptílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato heptílico | 584,3 y 584,3 | E y CC |

| **Ej..** | **Desplazamiento de RMN de $^{31}P$ (ppm)** | **Condiciones de purificación** | **Tiempo de retención (min)** |
|---|---|---|---|
| 8A | 23,25 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOH; caudal: 18 ml/min; gradiente: B al 20 % en 30 min; Detector 254 nm | 13,5 |
| 8B | 23,51 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 23,0 |
| 9A | 23,57 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: XBridge Prep C18 OBD, 1,9 x 15 cm, 5 um; fase móvil A: agua (más $NH_4HCO_3$ 10 mM); fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: B del 25 % al 31 % en 11 min; Detector: 254 nm | 7,5 |
| 9B | 23,20 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 8,7 |
| 10A | 25,19 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak AD-H 2,1 x 15 cm, 5 um; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 30 min; Detector: 254 nm | 15,0 |
| 10B | 24,80 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 22,5 |
| 11A | 24,87 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más IPA al 0,1 %, | 11,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11B | 25,05 (162 MHz; $CD_3OD$) | v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 30 % en 25 min; Detector: 254 nm | 18,6 |
| 12A | 24,89 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 15 % en 45 min; Detector: 254 nm | 23,0 |
| 12B | 25,04 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 38,0 |
| 13A | 24,88 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,1 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 30 % en 30 min; Detector: 254 nm | 9,3 |
| 13B | 25,08 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 16,4 |
| 14A | 24,87 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,1 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 30 min; Detector: 254 nm | 14,0 |
| 14B | 25,05 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 20,6 |
| 15A | 24,88 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,1 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 26 min; Detector: 254 nm | 14,0 |
| 15B | 25,05 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 21,0 |
| 16A | 24,87 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,1 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 25 % en 18 min; Detector: 254 nm | 11,0 |
| 16B | 25,04 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 15,4 |
| 17A | 25,04 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: chiral pak AS-H 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más IPA al 0,2 %, v/v), fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B del 80 % al 20 % en 16,5 min; Detector: 254 nm | 7,9 |
| 17B | 24,88 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 11,5 |

**EJEMPLO 18A y 18B**



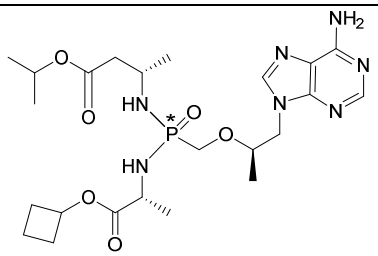
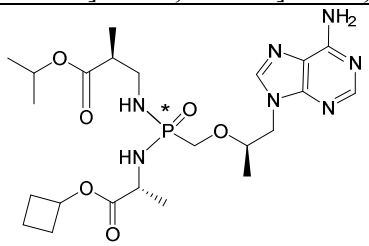
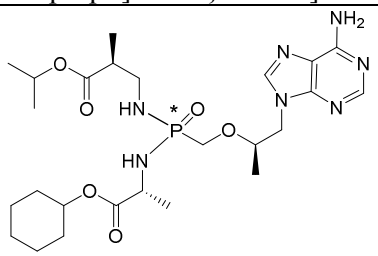

(3R)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)(((R)-1-ciclobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)butanoato isopropílico; y

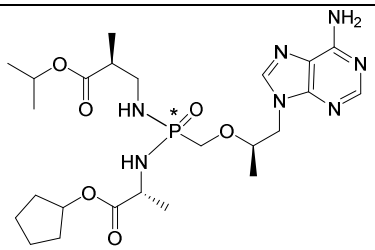
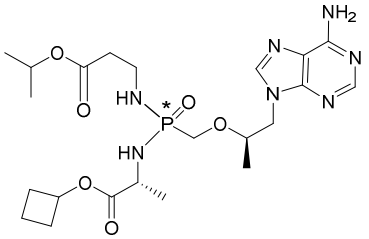
(3R)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)(((R)-1-ciclobutoxi-1-

oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)butanoato isopropílico (18A y 18B) :
Los dos compuestos del título se prepararon del mismo modo descrito para el Ejemplo 6A/B a partir del PRODUCTO INTERMEDIO DD y del PRODUCTO INTERMEDIO A, y se purificaron mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5um; fase móvil: Hexano/EtOH (85/15) en 30 min; caudal: 20 ml/min; detector: 254/220 nm, proporcionando el **Isómero 18A** (más rápido en eluirse, Tr = 18,7 min) en forma de un sólido: RMN de $^{1}$H (300 MHz; $CD_3OD$) δ 8,18 (s, 1H), 8,16 (s,1H), 4,97-4,91 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 3,3; 14,4 Hz, 1H), 4,23(dd, *J* = 6,9; 21,3 Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20-1,15 (m, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); RMN de $^{31}$P (121 MHz; $CD_3OD$) δ 23,37; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 540,1; y el **Isómero 18B** (más lento en eluirse, Tr = 25,3 min) en forma de un sólido: RMN de $^{1}$H (300 MHz; $CD_3OD$) δ 8,18 (s, 1H), 8,17 (s,1H), 4,97-4,91 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 3,3; 14,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 6,9; 21,3 Hz, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,65-3,48 (m, 2H), 2,47 (dd, *J* = 5,7; 17,4 Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19-1,13 (m, 12H); $^{31}$P RMN de (121 MHz; $CD_3OD$) δ 23,289; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 540,1.

Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 18A y 18B. La columna titulada INT proporciona los compuestos intermedios ilustrativos usados para elaborar cada compuesto ilustrado. Los diastereoisómeros se separaron mediante uno de los cuatro métodos enumerados: HPLC de fase inversa, HPLC quiral, SFC o TLC prep. No se determinó la esteroquímica absoluta del isómero “A” (más rápido en eluirse) ni del isómero “B” (más lento en eluirse ) de cada ejemplo.

**TABLA 3**

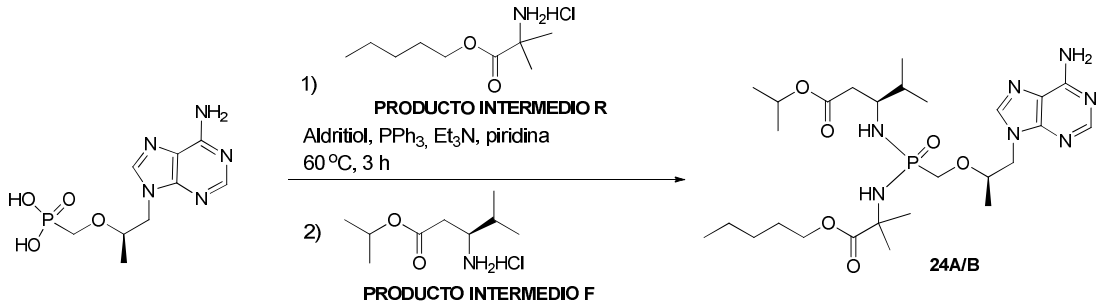
| Ej. | ESTRUCTURA/NOMBRE DEL EJEMPLO | LC/MS $(M+1)^+$ | INT. |
|---|---|---|---|
| 19A y 19B |  (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*R*)-2-(ciclobutiloxi)-1-metil-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; y (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*R*)-2-(ciclobutiloxi)-1-metil-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico | 540,1 y 540,1 | C y DD |
| 20A y 20B |  *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico | 540,2 y 540,2 | E y DD |
| 21A y 21B |  *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclohexílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclohexílico | 568,5 y 568,5 | E y EE |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 22A y 22B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclopentílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclopentílico | 554,4 y 554,4 | E y FF |
| 23A y 23B |  <br>*N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; y *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico | 526,5 y 526,5 | GG y DD |

| **Ej.** | **Desplazamiento de RMN de $^{31}$P (ppm)** | **Condiciones de purificación** | **Tiempo de retención (min)** |
|---|---|---|---|
| 19A | 23,40 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: X Bridge C18, 1,9 x 15 cm, 5 um; fase móvil A: agua (más $NH_4HCO_3$ 10 mM ) fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: B del 10 % al 90 % en 15 min; Detector: 254 nm | 8,6 |
| 19B | 23,24 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 10,2 |
| 20A | 24,83 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm; fase móvil A: hexano (más IPA al 0,2 %, v/v), fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 25 min; Detector: 254 nm | 13,0 |
| 20B | 25,02 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 21,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21A | 24,82 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más IPA al 0,2 %, v/v); fase móvil B: i-PrOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 30 min; Detector: 254 nm | 13,0 |
| 21B | 25,03 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 20,0 |
| 22A | 24,82 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,2 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 30 % en 16 min; Detector: 254 nm | 10,6 |
| 22B | 25,04 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 14,7 |
| 23A | 24,92 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: hexano (más DEA al 0,2 %, v/v); fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: B al 20 % en 35 min; Detector: 254 nm | 22,3 |
| 23B | 25,08 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 29,2 |

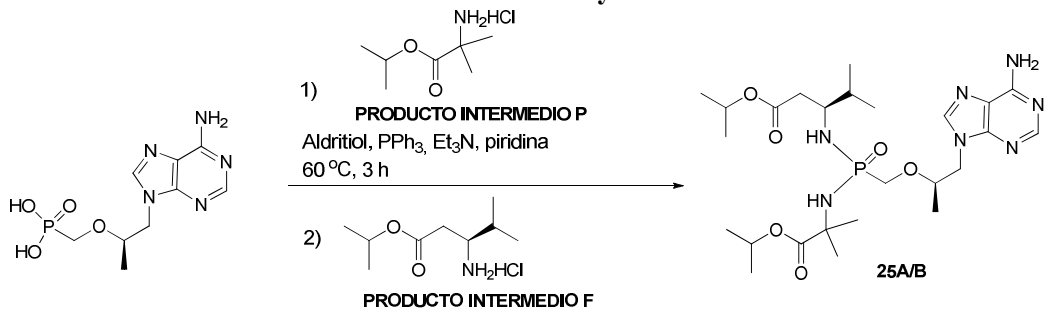
**EJEMPLO 24A y 24B**




(3S)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico (24A); y (3S)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico (24B): a una mezcla de TFV (5,0 g, 17,4 mmol), PRODUCTO INTERMEDIO R (5,5 g, 26,1 mmol) y $Et_3N$ (14,1 g, 139 mmol) en piridina (500 ml), se añadieron $PPh_3$ (18,3 g, 69,6 mmol) y 2,2'-dipiridilsulfuro (Aldritiol, 15,3 g, 69,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a 60 °C bajo una atmósfera de $N_2$ seguido de la adición de PRODUCTO INTERMEDIO F (3,6 g, 17,4 mmol). Tras agitar durante 16 horas más a 60 °C, se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro. Tras la filtración, se concentró la sustancia filtrada a presión reducida y se purificó el residuo mediante elución en gradiente sobre gel de sílice (metanol/$CH_2Cl_2$ del 1 % al 10 %) para eliminar la mayor parte de las impurezas. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC prep. en las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 330 g, 20-35 µm, 100 Å; fase móvil A ($NH_4HCO_3$ 5 mM en agua ), fase móvil B ($CH_3CN$); gradiente: B del 10 al 25 % durante 15 min; luego B del 25 %

al 45 % durante 20 min; luego B del 45 % al 55 % durante 10 min; luego B isocrático a 95 % durante 8 min; caudal: 70 ml/min; detector: 254 nm; Tr: 38 min, proporcionando una mezcla no separable de los compuestos del título. Los dos isómeros se separaron mediante SFC prep. con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 5 cm x 25 cm; fase móvil A: $CO_2$ (65 %), fase móvil B: IPA con isopropilamina al 0,2 % (35 %); caudal: 160 ml/min; detector: 220 nm;, proporcionando el **Isómero 24A** más rápido en eluirse (Tr = 4,83 min): RMN de $^1$H (400 MHz; $CD_3OD$) δ 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 14,0, 2,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,52-1,49 (m, 6H), 1,38-1,32 (m, 4H), 1,22-1,19 (m, 8H), 1,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,81-0,79 (m, 4H); RMN de $^{31}$P (162 MHz; $CD_3OD$) δ 21,33; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 598,4; y el **Isómero 24B** más lento en eluirse (Tr = 5,60 min): RMN de $^1$H (400 MHz; $CD_3OD$) δ 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 14,0, 2,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 12,8, 10,0 Hz, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,45 (dd, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,37-1,32 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 9H), 0,93-0,88 (m, 9H); $^{31}$P RMN de (162 MHz; $CD_3OD$) δ 22,53; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 598,4.

## EJEMPLO 25A y 25B

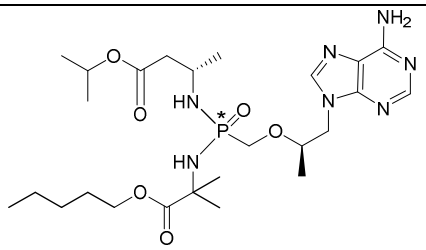


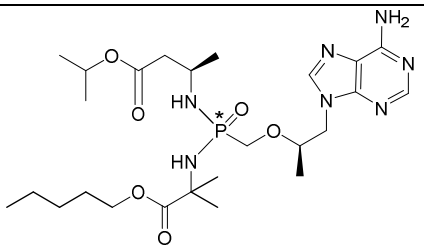
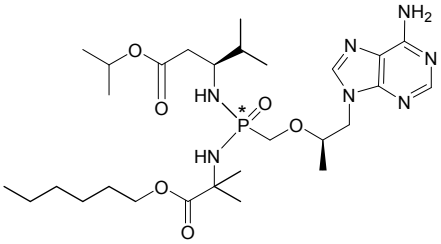

<u>(3S)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico (25A); y (3S)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato (25B) isopropílico</u>: a una suspensión de ácido (*R*)-(((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)fosfónico (5,0 g, 17,4 mmol) en piridina (500 ml), se añadieron el PRODUCTO INTERMEDIO P (3,8 g, 20,9 mmol), $Et_3N$ (14,1 g, 139,6 mmol), trifenilfosfina (18,3 g, 69,8 mmol) y 2,2'-dipiridilsulfuro (Aldritiol, 15,3 g, 69,8 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno seguido de la adición del PRODUCTO INTERMEDIO F (4,1 g, 19,2 mmol). Tras agitar durante 16 horas más a 60 °C, se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro.

Tras la filtración, se concentró la sustancia filtrada a presión reducida y se purificó el residuo mediante elución en gradiente sobre gel de sílice (metanol/$CH_2Cl_2$ del 1 % al 10 %), proporcionando el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC prep. con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H 5 x 25 cm, 5 um; fase móvil A: $CO_2$: 60 %, fase móvil B: IPA (DEA al 0,2 %): 40 %; caudal: 160 ml/min; detector: UV 254 nm;, proporcionando el **Isómero 25A** más rápido en eluirse (Tr = 3,27 min): RMN de $^1$H (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8,24 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 14,4, 3,3 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,51-2,39 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,28-1,14 (m, 15H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); RMN de $^{31}$P (162 MHz, $CD_3OD$) δ 21,29; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 570,4; y el **Isómero 25B** más lento en eluirse (Tr = 5,41 min): RMN de $^1$H (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 14,7; ,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 14,4;7,2 Hz, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 12,9;8,4 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 15H), 0,88-0,85 (m, 6H); RMN de $^{31}$P (162 MHz, $CD_3OD$) δ 22,44; LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 570,4.

Los Compuestos de la Tabla 4 se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 24A y 24B. La columna titulada INT proporciona los compuestos intermedios ilustrativos usados para elaborar cada compuesto ilustrado. Los diastereoisómeros se separaron mediante uno de los cuatro métodos: HPLC de fase inversa, HPLC quiral, SFC o TLC prep. No se determinó la esteroquímica absoluta del isómero "A" (más rápido en eluirse) ni del isómero "B" (más lento en eluirse ) de cada ejemplo.

**TABLA 4**

| Ej. | ESTRUCTURA/NOMBRE DEL EJEMPLO | LC/MS $(M+1)^+$ | INT. |
|---|---|---|---|
| 26A y 26B |  (3S)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; y (3S)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico | 570,3 y 570,3 | C y R |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 27A y 27B |  (3R)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; y (3R)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico | 570,3 y 570,3 | A y R |
| 28A y 28B |  (3S)-3-(((S)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-(hexiloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; y (3S)-3-(((R)-((((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-(hexiloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico | 612,4 y 612,4 | F y S |

| **Ej.** | **Desplazamiento de RMN de $^{31}P$ (ppm)** | **Condiciones de purificación** | **Tiempo de retención (min)** |
|---|---|---|---|
| 26A | 22,19 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: Gemini-NX Prep C18, 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: agua (más $NH_4HCO_3$ 5 mM); fase móvil B: ACN; caudal: 90 ml/min; gradiente: B del 20 % al 60 % en 30 min; Detector: 254 nm | 23,9 |
| 26B | 21,81 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 24,2 |
| 27A | 18,85 (162 MHz; $CDCl_3$) | Columna: Gemini-NX Prep C18, 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: agua (más $NH_4HCO_3$ 5 mM); fase móvil B: ACN; | 23,9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 27B | 18,76 (162 MHz; $CDCl_3$) | caudal: 90 ml/min; gradiente B del 20 % al 60 % en 30 min; Detector: 254 nm | 24,9 |
| 28A | 22,53 (162 MHz; $CD_3OD$) | Columna: XBridge Prep C18 OBD, 1,9 x 25 cm, 10 um; fase móvil A: agua (más $NH_4HCO_3$ 10 mM ); fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: B del 35 % al 53 % en 24 min; Detector: 254 nm | 19,35 |
| 28B | 21,33 (162 MHz; $CD_3OD$) | | 19,9 |

**EJEMPLO 29**

Evaluación de la potencia antiviral en un ensayo de infección por VIH-1 de múltiples series (Ensayo de Viking)

Se evaluó la actividad antiviral de los profármacos de tenofovir de los ejemplos del presente documento en un ensayo que mide la velocidad de replicación del VIH en cultivo celular, denominado ensayo de Viking (cinética viral en células verdes) y se realizó de la siguiente manera. Se monitorizó la replicación del VIH-1 usando el clon de MT4-gag-GFP D3 (designado de aquí en adelante MT4-GFP), que son células MT-4 modificadas para albergar un gen indicador de GFP, cuya expresión depende de las proteínas expresadas en el VIH-1 tat y rev. La infección productiva de una célula MT4-GFP con el VIH-1 da lugar a la expresión de GFP aproximadamente 24 h después de la infección. Se mantuvieron las células MT4-GFP a 37 ºC/$CO_2$ al 5%/90 % de humedad relativa en RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 100 U/ml de penicilina/estreptomicina y 400 µg/ml de G418 para mantener el gen indicador. Para las infecciones, se dispusieron células MT4-GFP en el mismo medio que carecía de G418 y se infectaron durante la noche con el virus VIH-1 (cepa H9/IIIB) a una multiplicidad de infección aproximada de 0,01 en las mismas condiciones de incubación. A continuación, se lavaron las células y se volvieron a suspender en RPMI 1640 suplementado con suero humano normal (NHS) bien al 10 % o al 50 % a 1,6 x $10^5$ células/ml (NHS al 10 % o NHS al 50 %, respectivamente). Se prepararon placas de compuestos disponiendo los compuestos disueltos en DMSO en los pocillos de placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (0,2 µl/pocillo) usando un dispensador acústico ECHO. Cada compuesto se ensayó en una dilución en serie con factor de dilución 3 de 10 puntos (concentraciones finales típicas: 8,4 µM-0,42 nM). Los controles incluían un control sin inhibidor (solo DMSO) y una combinación de tres agentes antivirales (efavirenz, indinavir, un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa interno a concentraciones finales de 4 µM cada uno). Se añadieron las células (50 µl/pocillo) a placas de compuestos y se mantuvieron las células infectadas a 37ºC/$CO_2$ al 5%/90 % de humedad relativa.

Se cuantificaron las células infectadas en dos puntos temporales, ~ 48h y ~ 72 h después de la infección, contando el número de células verdes de cada pocillo usando un escáner de Acumen EX3. El aumento del número de células verdes durante un período de ~ 24 horas da la proporción reproductiva, R0, que normalmente es de 5 a 15, y que se ha demostrado

experimentalmente que está en fase logarítmica (datos no mostrados). Se calcula la inhibición de R0 para cada pocillo, y se determinan las $CI_{50}$ mediante ajuste de curvas de 4 parámetros no lineales. Los resultados de la $CI_{50}$ del ensayo se muestran en la Tabla 5.

**EJEMPLO 30**

Ensayo de estabilidad de los profármacos en medios de relevancia biológica

El siguiente ensayo se empleó para evaluar la estabilidad de los profármacos en condiciones simuladas del tracto gastrointestinal. La preparación de fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) usando polvo Phares SIF se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos de Phare Drug Delivery AG (Baselland, Suiza). Para la preparación de las muestras, se añadieron 10 µl de soluciones madre (10 mM) de sustancias de profármaco en DMSO a 990 µl de solución de pancreatina a 0,5 mg/ml (Fisher CAS n.º 8049-47-6) en FaSSIF. Se prepararon dos muestras para cada compuesto en el punto inicial. Si la muestra era solución transparente al principio, se procesaba una muestra directamente como inicial mediante HPLC; si la muestra no era transparente al principio, la muestra se diluía en ACN al 100 %. Se dispuso la otra muestra a 37°C y se observó en el punto temporal de 5 h. En el punto temporal de 5 h, si la muestra era una solución transparente, entonces se realizaba un análisis de HPLC directamente; si no era una solución transparente, la muestra se diluía en ACN al 100 % y se ensayaban mediante HPLC. Se sometieron todas las muestras a movimientos vorticiales durante 3 min y se observaron antes de la inyección. Para las muestras diluidas, el área se multiplicaría por un factor al analizar los datos. El análisis se llevó a cabo con HPLC serie 1100 de Agilent con automuestreador. La columna normalmente fue una Poroshell 120 EC-C18, 4,6 × 50mm, 2,7 µm. El caudal fue de 1,8 ml/min, y el volumen de inyección fue de 5 o 10 µl. La detección UV fue en el intervalo de 210–400 nm. La fase móvil consistió en disolvente A (agua más bromuro de tetrabutilamonio 10 mM) y disolvente B (acetonitrilo) con un gradiente de disolvente A al 90 % a los 0 min variando a disolvente B al 95 % durante 6 min, mantenido durante 1,5 min, invirtiendo luego hasta disolvente A al 90 % durante 1,6 min. El área del profármaco precursor en el punto temporal de las 5 h se dividió entre el área del profármaco precursor en el punto temporal de las 0 h, para generar el % de proporción de precursor reivindicado, que se resume en la Tabla 5 para la estabilidad del tracto GI.

**EJEMPLO 31**

Estudios farmacocinéticos en perros – PK *in vivo* en perros

Se administraron los profármacos a perros Beagle mediante administraciones intravenosa (IV) y oral (P.O.) de una manera no cruzada. La dosis IV se preparó en hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) al 20 % y se administró a través de la vena cefálica o safenosa. La dosis P.O. se preparó en polisorbato 80 (Tween 80) al 10 % y se administró por sonda.

Se recogieron muestras de sangre en serie tras la administración de la dosis durante un máximo de 48 horas y se separó el plasma por centrifugación. Se determinaron las

concentraciones de los profármacos en plasma de perro mediante un ensayo de LC-MS/MS tras una etapa de precipitación de proteínas y la adición de un patrón interno adecuado (labetalol, imipramina o diclofenaco). La cuantificación se realizó mediante la determinación de las relaciones de las áreas bajo los picos de los profármacos y del tenofovir con respecto al patrón interno. Se recogieron una o varias muestras de sangre adicionales tras la administración de la dosis durante un máximo de 24 horas. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) por centrifugación, usando los tubos y reactivos especificados para dicha aplicación. Las concentraciones de tenofovir y/o su/s conjugado/s de fosfato en PBMC se determinaron mediante un ensayo de LC-MS/MS después de una etapa de precipitación de proteínas y de la adición de un patrón interno adecuado (labetalol, imipramina o diclofenaco). La cuantificación se realizó mediante la determinación de las relaciones de las áreas bajo los picos del tenofovir y/o de su/s conjugado/s de fosfato con respecto al patrón interno.

Se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos usando métodos no compartimentales (Watson®). Se calculó la curva del área bajo la concentración en plasma -tiempo ($AUC_{0-t}$) desde el primer punto temporal (0 min) hasta el último punto temporal con la concentración de fármaco medible usando la regla trapezoide lineal o la regla trapezoide lineal/log-lineal. Se calculó el aclaramiento en plasma IV dividiendo la dosis entre la $AUC_{0-inf.}$ Se determinó la semivida terminal de la eliminación mediante análisis de regresión lineal no ponderado de los datos transformados en base logarítmica. Los puntos temporales para la determinación de la semivida se seleccionaron examinando visualmente los datos. Se obtuvo el volumen de distribución en estado estacionario ($Vd_{ss}$) del producto del aclaramiento en plasma y el tiempo de residencia medio (determinado mediante la división del área bajo la curva del primer momento entre el área bajo la curva). La concentración máxima en plasma ($C_{máx}$) y el tiempo en el que se alcanzó la concentración máxima ($T_{máx}$) se obtuvieron mediante el examen de los datos de concentración en plasma-tiempo. La biodisponibilidad oral absoluta (%F) se determinó a partir de las relaciones de AUC IV y P.O. ajustadas a la dosis del profármaco. La Tabla 5 muestra los datos PK *in vivo* en perros en forma de concentraciones de TFV-DP (µM) en PBMC de perro a las 24 h tras una dosis P.O. de 10 mg/kg del profármaco indicado.

TABLA 5

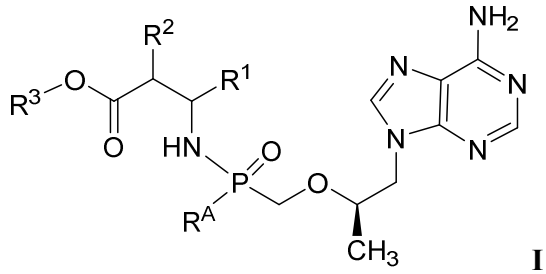
| **EJEMPLO** | **Viking, $CI_{50}$ (NHS al 10 %) (nM)** | **Viking, $CI_{50}$ (NHS al 50 %) (nM)** | **Estabilidad en tracto GI (%)** | **PK *in vivo* en perros (µM)** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | >8403 | >8403 | | |
| 2 | >8403 | >8403 | | |
| 3 | 7342 | >8403 | | |
| 4 | 6464 | >8403 | | |
| 5 | >8403 | >8403 | | |
| 6A | 20,0 | 59,3 | 99,5 | 2,0 |
| 6B | 257,9 | 494,3 | | |

| EJEMPLO | Viking, $CI_{50}$ (NHS al 10 %) (nM) | Viking, $CI_{50}$ (NHS al 50 %) (nM) | Estabilidad en tracto GI (%) | PK *in vivo* en perros (µM) |
|---|---|---|---|---|
| 7A | 26,4 | 44,1 | 98,7 | |
| 7B | 378 | 393 | | |
| 8A | 26,5 | 38,2 | 89,5 | |
| 8B | 439 | 531 | | |
| 9A | 25,3 | 66,7 | 99,6 | |
| 9B | 378 | 800 | | |
| 10A | 10,6 | 97,2 | 54,8 | |
| 10B | 435 | 908 | | |
| 11A | 21,5 | 103,5 | | |
| 11B | 20,9 | 68,4 | 76,4 | |
| 12A | 41,7 | 119 | | |
| 12B | 20,9 | 63,2 | 37,7 | |
| 13A | 8,7 | 56,4 | 38,7 | |
| 13B | 34,2 | 174,9 | | |
| 14A | 16,6 | 70,2 | 38,3 | |
| 14B | 15,7 | 51,6 | 60,6 | |
| 15A | 19,6 | 146 | | |
| 15B | 11,7 | 79,4 | 65,8 | |
| 16A | 6,1 | 18,6 | 12,7 | 1,3 |
| 16B | 7,3 | 28,3 | 56,2 | 1,7 |
| 17A | 6,5 | 43,0 | 30,5 | |
| 17B | 2,2 | 12,0 | 0 | |
| 18A | 65,0 | 134 | 99,2 | |
| 18B | 3809 | 7120 | | |
| 19A | 51,2 | 194,8 | 100 | |
| 19B | 3787 | >8403 | | |
| 20A | 858,6 | 4105 | | |
| 20B | 112,5 | 431,8 | 99,3 | |
| 21A | 1458 | 8403 | | |
| 21B | 269,8 | 836,1 | | |
| 22A | 399,9 | 480,4 | | |
| 22B | 83,8 | 290,8 | 99,2 | |
| 23A | >8403 | >8403 | | |
| 23B | 120,6 | 488,3 | 101 | |
| 24A | 0,8 | 4,4 | 76 | 37,5 |
| 24B | 28,9 | 170 | | |
| 25A | 4,7 | 12,0 | 99,0 | 41,9 |
| 25B | 590 | >2000 | 100 | |
| 26A | 23,3 | 116,3 | | |

| EJEMPLO | Viking, $CI_{50}$ (NHS al 10 %) (nM) | Viking, $CI_{50}$ (NHS al 50 %) (nM) | Estabilidad en tracto GI (%) | PK *in vivo* en perros (µM) |
|---|---|---|---|---|
| 26B | 1,5 | 6,8 | 96,9 | 23,8 |
| 28A | 19,1 | 58,5 | | |
| 28B | 2,1 | 5,7 | 83 | |

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula estructural I:



**I**

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

**$R^1$** y **$R^2$** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) H, (b) -alquilo $C_{1-4}$, (c) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$ o –NH-C(=NH)-$NH_2$, (d) $-CH_2$-fenilo, (e) $-CH_2$-fenol, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (g) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (h) $-CH_2$-1*H*-indol, (i) $-CH_2$-imidazol, (j) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (k) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**R3** es

(a) -alquilo $C_{1-10}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{10a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$, -cicloalquilo $C_{3-6}$ o espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$,

(b) $-CH_2$-fenilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-8}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

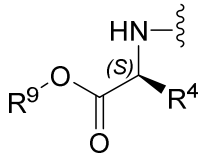
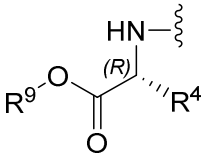
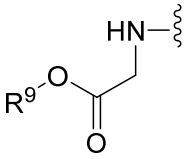
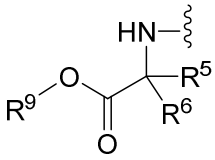
(d) arilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

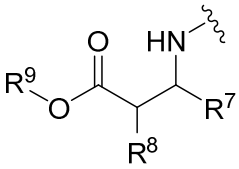
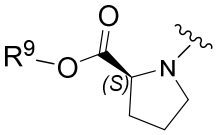
(e) -alquil $C_{1-5}$-X-alquilo $C_{1-5}$, en el que X es O, S o NH,

(f) heteroarilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$;

**$R^A$** es un resto de éster de L-aminoácido de fórmula (i), un resto de éster de D-aminoácido de fórmula (ii), un resto de éster de glicina de fórmula (iii), un resto de éster de aminoácido disustituido geminalmente de fórmula (iv), un resto de éster de beta-aminoácido de fórmula (v) o un residuo de éster de L-prolina de fórmula (vi):

(i)  , (ii)  , (iii)  , (iv)  ,

(v)  o (vi)  ;

**R⁴** es (a) -alquilo $C_{1-4}$, (b) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$, –NH-C(=NH)-$NH_2$, (c) $-CH_2$-fenilo, (d) $-CH_2$-fenol, (e) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (g) $-CH_2$-1*H*-indol, (h) $-CH_2$-imidazol, (i) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (j) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**R⁵** y **R⁶** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) -alquilo $C_{1-4}$, (b) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$, –NH-C(=NH)-$NH_2$, (c) $-CH_2$-fenilo, (d) $-CH_2$-fenol, (e) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (g) $-CH_2$-1*H*-indol, (h) $-CH_2$-imidazol, (i) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (j) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

o **R⁵** y **R⁶** están unidos junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar -cicloalquilo $C_{3-6}$ o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

**R⁷** y **R⁸** se seleccionan cada uno independientemente entre (a) H, (b) -alquilo $C_{1-4}$, (c) -alquilo $C_{1-4}$ sustituido con -OH, -SH, $-SCH_3$, $-NH_2$ o –NH-C(=NH)-$NH_2$, (d) $-CH_2$-fenilo, (e) $-CH_2$-fenol, (f) $-(CH_2)_{1-2}$-COOH, (g) $-(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$, (h) $-CH_2$-1*H*-indol, (i) $-CH_2$-imidazol, (j) arilo (por ejemplo, pero sin limitación, fenilo o naftilo) o (k) heteroarilo (por ejemplo, pero sin limitación, piridina);

**R⁹** es

(a) -alquilo $C_{1-10}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{10b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$, -cicloalquilo $C_{3-6}$ o espiro-cicloalquilo $C_{3-6}$,

(b) $-CH_2$-fenilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-8}$ no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) arilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) -alquil $C_{1-5}$-X-alquilo $C_{1-5}$ en el que X es O, S o NH,

(f) heteroarilo no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -

alquilo $C_{1-3}$;

$\mathbf{R^{10a}}$ y $\mathbf{R^{10b}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre -H o -cicloalquilo $C_{3-6}$;

$\mathbf{R^{11}}$ y $\mathbf{R^{12}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$;

$\mathbf{R^{13}}$ y $\mathbf{R^{14}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$; y

$\mathbf{R^{15a}}$ y $\mathbf{R^{15b}}$ se seleccionan cada uno independientemente entre –H, -alquilo $C_{1-3}$ o -cicloalquilo $C_{3-6}$.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que uno de $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ es H, y el otro es H o -alquilo $C_{1-4}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^3}$ es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-6}$, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15a}$, -SH, $-NR^{11}R^{12}$ o -alquilo $C_{1-3}$.

4. El compuesto de la reivindicación 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^3}$ es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^3}$ es –alquilo $C_{3-8}$.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^9}$ es

(a) –alquilo $C_{1-8}$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2SH$,

$-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

(b) $-CH_2$-fenilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(c) -cicloalquilo $C_{3-6}$, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

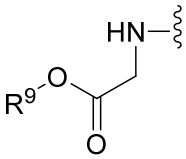
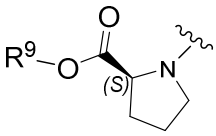
(d) fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$,

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$,

(f) piridilo, no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$, o

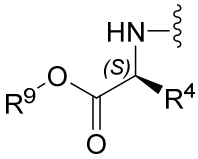
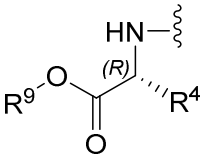
(g) piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, cada uno no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, $-OR^{15b}$, -SH, $-NR^{13}R^{14}$ o -alquilo $C_{1-3}$.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^A}$ es:

(iii)  o (vi)  ,

y $\mathbf{R^9}$ es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

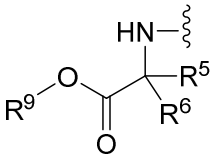
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^A}$ es:

I-i  o I-ii  ,

$\mathbf{R^4}$ es –alquilo $C_{1-4}$ y

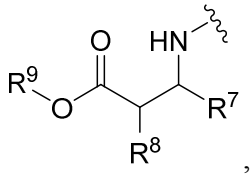
$\mathbf{R^9}$ es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que $\mathbf{R^A}$ es:

(iv)  ,

**$R^5$** y **$R^6$** se seleccionan cada uno independientemente entre $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, -alquilo $C_3$ o -alquilo $C_4$, y **$R^9$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que **$R^A$** es:

(v) 

,

**$R^7$** es H o -alquilo $C_{1-4}$,
**$R^8$** es H o -alquilo $C_{1-4}$, y
**$R^9$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:
**$R^1$** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **$R^2$** es H o -alquilo $C_{1-4}$;
**$R^3$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
**$R^4$** es $–CH_3$;
**$R^5$** y **$R^6$** son ambos $-CH_3$;
**$R^7$** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **$R^8$** es H o -alquilo $C_{1-4}$; y
**$R^9$** es –alquilo $C_{1-8}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:
uno de **$R^1$** y **$R^2$** es H, y el otro es metilo o *i*-propilo;
**$R^3$** es *i*-propilo;
**$R^4$** es $–CH_3$;
**$R^5$** y **$R^6$** son ambos $-CH_3$;
**$R^7$** es H o -alquilo $C_{1-4}$; **$R^8$** es H o -alquilo $C_{1-4}$; y
**$R^9$** es –alquilo $C_{3-8}$, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

| |
|---|
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |

| |
|---|
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |
| (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| (3*R*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| (3*R*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*S*)-1-metil-2-(1-metiletoxi)-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*R*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*R*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclopentílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclopentílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclobutílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclobutílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclohexílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato ciclohexílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 2-metilpropílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato 2-metilpropílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato butílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato butílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato pentílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato pentílico; |

| |
|---|
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato heptílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*L*-alaninato heptílico; |
| (3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)(((*R*)-1-ciclobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)butanoato isopropílico; |
| (3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)(((*R*)-1-ciclobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)butanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*R*)-2-(ciclobutiloxi)-1-metil-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(1*R*)-2-(ciclobutiloxi)-1-metil-2-oxoetil]amino}fosforil]amino}butanoato 1-metiletílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclohexílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclohexílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclopentílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[(2*S*)-2-metil-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclopentílico; |
| *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; |
| *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil}{[3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]amino}fosforil]-*D*-alaninato ciclobutílico; |
| (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; |

| |
|---|
| (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; |
| (3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; |
| (3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((2-metil-1-oxo-1-(pentiloxi)propan-2-il)amino)fosforil)amino)-butanoato isopropílico; |
| (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-(hexiloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; o |
| (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)((1-(hexiloxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)amino)-4-metilpentanoato isopropílico; |

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 11 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende además una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales del VIH adicionales seleccionados entre inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

16. Un método para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH o para la profilaxis, el tratamiento o el retraso del comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 11 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El método de la reivindicación 16, en el que el sujeto es un ser humano.

18. El método de la reivindicación 17, que comprende además administrar al ser humano una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales del VIH adicionales seleccionados entre inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 11 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH o para la profilaxis, el tratamiento o el retraso del comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita.

20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6

u 11 a 13 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH o para la profilaxis, el tratamiento o el retraso del comienzo del SIDA en un sujeto que lo necesita.

21. El uso de la reivindicación 20, en el que el sujeto es un ser humano.

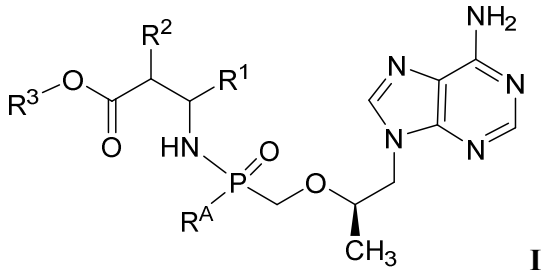
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende además una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales del VIH adicionales seleccionados entre:

| |
|---|
| abacavir, |
| abacavir +lamivudina, |
| abacavir + lamivudina + zidovudina, |
| amprenavir, |
| atazanavir, |
| AZT, |
| capravirina, |
| darunavir, |
| ddC, |
| ddI, |
| ddI (con cubierta entérica), |
| delavirdina, |
| dolutegravir, |
| doravirina, |
| efavirenz, |
| efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, |
| 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, |
| elvitegravir, |
| emtricitabina, |
| emtricitabina + tenofovir DF, |
| emvirina, |
| enfuvirtida, |
| didanosina con cubierta entérica, |
| etravirina, |
| fosamprenavir cálcico, |
| indinavir, |
| lamivudina, |
| lamivudina + zidovudina, |
| lopinavir, |
| lopinavir + ritonavir, |

| |
|---|
| maraviroc, |
| nelfinavir, |
| nevirapina, |
| PPL-100, |
| raltegravir, |
| rilpivirina |
| ritonavir, |
| saquinavir, |
| estavudina, |
| tipranavir, o |
| vicriviroc. |

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Los compuestos de Fórmula I:




**I**

y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos también pueden ser útiles para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH, y en la profilaxis, el retraso de la aparición o la progresión y el tratamiento del SIDA. Los compuestos y sus sales se pueden emplear como ingredientes en composiciones farmacéuticas, opcionalmente, en combinación con otros agentes antivirales, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.