

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 552**

51 Int. Cl.:

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005 E 05762529 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 1773850**

54 Título: **Profármacos de inhibidores de proteasa de VIH**

30 Prioridad:

06.07.2004 US 585710 P

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

06.05.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**DEGOEY, DAVID, A.;
FLOSI, WILLIAM, J.;
GRAMPOVNIK, DAVID, J.;
KLEIN, LARRY, L.;
KEMPF, DALE, J. y
WANG, XIU, C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 552 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Profármacos de inhibidores de proteasa de VIH.

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a profármacos de inhibidores de proteasa, en particular, inhibidores de proteasa de VIH (inmunodeficiencia humana), y a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos profármacos. Esta invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar una infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) en mamíferos con estos profármacos, los procedimientos para elaborar tales compuestos y los productos intermedios sintéticos empleados en estos procedimientos.

Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores de proteasa de VIH son agentes muy potentes que inhiben la replicación de virus VIH (inmunodeficiencia humana) y prolongan las vidas de enfermos infectados con VIH. Debido a la naturaleza hidrófoba de la proteasa de VIH, la mayoría de los inhibidores de proteasa de VIH son relativamente lipófilos y escasamente solubles. Por consiguiente, el aporte de cantidades adecuadas de inhibidores de proteasa para proporcionar eficacia antiviral a menudo requiere cápsulas o comprimidos. Algunos inhibidores de proteasa tales como ritonavir no se absorben en estado sólido, y a menudo requieren formulaciones para solubilizar la sustancia farmacológica.

15 Además de ser un inhibidor eficaz de proteasa de VIH, el ritonavir también es eficaz para inhibir citocromo P450 monooxigenasa. La coadministración de ritonavir con un inhibidor de proteasa de VIH que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa a menudo da como resultado una mejora en la farmacocinética (es decir, una semivida incrementada y niveles en sangre incrementados, particularmente una concentración mínima o valle incrementada) de tal inhibidor de proteasa de VIH. Se ha observado que la mezcla coformulada de lopinavir y ritonavir es un potente régimen inhibidor de proteasa de VIH. Actualmente, lopinavir/ritonavir se dosifican dos veces al día a 400/100 mg, respectivamente, coformulados como una solución en tres cápsulas elásticas blandas. Las tres cápsulas se requieren debido a la solubilidad limitada del lopinavir y el ritonavir, y la necesidad de dosificar como una solución.

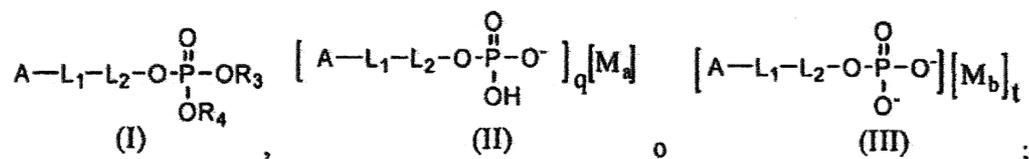
25 Tales formulaciones en solución a menudo dan como resultado grandes cargas de píldoras y un escaso cumplimiento terapéutico. Por lo tanto, existe una necesidad de tecnologías que puedan proporcionar una buena absorción oral a partir de formulaciones con una cantidad de fármaco superior por dosificación unitaria.

30 El documento WO 95/07269 divulga inhibidores de proteasa retrovirales que incluyen profármacos relacionados que comprenden un grupo solubilizador, tal como un grupo fosfono, que es lábil in vivo. El documento US 2004/0024031 divulga solvatos y polimorfos de ritonavir y se refiere generalmente a diversos profármacos. El documento WO 03/006506 divulga conjugados de inhibidores de proteasa útiles para generar inmunógenos para inhibidores de proteasa de VIH tales como lopinavir y ritonavir.

Compendio de la invención

35 La presente invención proporciona nuevos profármacos de inhibidores de aspartil-proteasa, en particular, aspartil-proteasa de VIH. Estos profármacos se caracterizan por una excelente solubilidad acuosa, una biodisponibilidad incrementada y se metabolizan fácilmente en los inhibidores activos in vivo.

En su realización principal, la presente invención proporciona una nueva clase de profármacos de inhibidores de aspartil-proteasa de VIH que tienen la fórmula (I), (II) o (III)



40 en donde

L₁ es un enlace;

L₂ es -(CR₁R₂)_m;

m es 1;

R₁ en cada presencia es alquilo C₁-C₁₂;

45 R₂ en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Se ha descubierto que el ritonavir es eficaz para inhibir la enzima metabólica citocromo P450 monooxigenasa. De ahí que los compuestos de la presente invención se puedan utilizar en un método para incrementar el nivel en sangre y mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un ser humano que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de dicho fármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un profármaco de ritonavir.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar adicionalmente en un método para inhibir la replicación de VIH, que comprende poner en contacto dicho virus con una cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

15 Una realización adicional de la presente invención proporciona los procedimientos para elaborar un compuesto de la presente invención y productos intermedios empleados en los procedimientos.

Descripción detallada de la invención

20 En caso de contradicciones entre la presente divulgación y las referencias incorporadas en la misma, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo las definiciones.

Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Según se utiliza en esta memoria, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" pueden incluir la referencia plural a menos que el contexto determine claramente otra cosa.

25 El término "alquilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, propilo, butilo, metilo, etilo, 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, terc-butilo y 1-metiletilo (isopropilo).

30 El término "arilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema anular condensado hidrocarbonado bicíclico en el que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas anulares condensados bicíclicos tienen un grupo fenilo condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico, según se define en esta memoria, u otro grupo fenilo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo e hidroxialquilo, y están conectados al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo fenilo.

35 El término "arilalquilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo arilo, según se define en esta memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo.

40 El término "cicloalqueno", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico no aromático parcialmente insaturado que tiene de cinco a seis átomos de carbono y cero heteroátomos. Los anillos de cinco y seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces. Ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclopenta-1,3-dienilo y ciclohexenilo.

El término "cicloalquilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene cinco o seis átomos de carbono, cero dobles enlaces y cero heteroátomos. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los términos "halo" y "halógeno", según se utilizan en esta memoria, se refieren a F, Cl, Br e I.

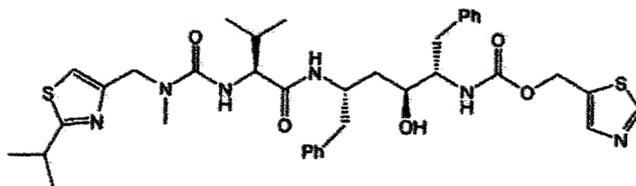
45 El término "haloalquilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "hidroxi" o "hidroxilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a -OH.

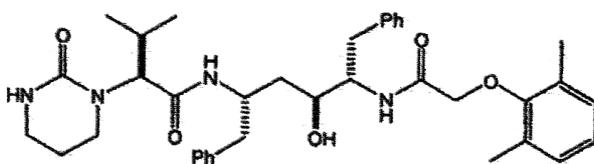
El término "hidroxialquilo", según se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos hidroxi.

50 El término "ritonavir" se refiere a un agente farmacéuticamente activo representado por el nombre químico N¹-(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-5-fenil-4-[[[(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-

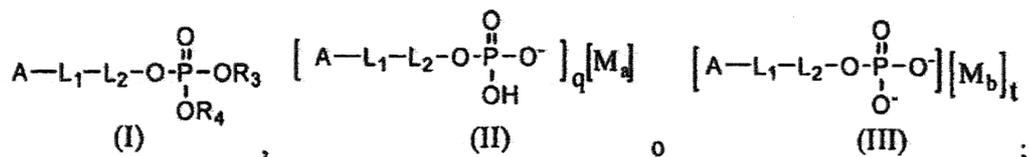
il)metil)(metil)amino]carbonil]-L-valinamida (nombrada mediante ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá)), que se muestra estructuralmente a continuación



5 El término "lopinavir" se refiere a un agente farmacéuticamente activo representado por el nombre químico (2S)-N-((1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenilpentil]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida (nombrada mediante ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá)), que se muestra estructuralmente a continuación:



En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III)



10

en donde

L₁ es un enlace;

L₂ es -(CR₁R₂)_m;

m es 1;

15

R₁ en cada presencia es alquilo C₁-C₁₂;

R₂ en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o arilalquilo;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o arilalquilo;

q es 1 o 2;

20

t es 1 o 2;

M_a es M₁ o M₂;

M_b es M₁ o M₂;

M₁ es Na⁺, K⁺ o ⁺N(R₅)(R₆)(R₇)(R₈);

M₂ es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ o ⁺N(R₉)(R₁₀)(R₁₁)(R₁₂),

25

R₅ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo o -C(=NH)NH₂;

R₆ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o arilalquilo;

R₇ es hidrógeno o alquilo;

R₈ es hidrógeno o alquilo;

(III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , q es 1, M_a es Na^+ , K^+ o NH_4^+ , t es 2 y M_b es Na^+ , K^+ o NH_4^+ .

5 Por ejemplo, la primera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 1, M_a es Na^+ , K^+ o NH_4^+ , t es 2 y M_b es Na^+ , K^+ o NH_4^+ .

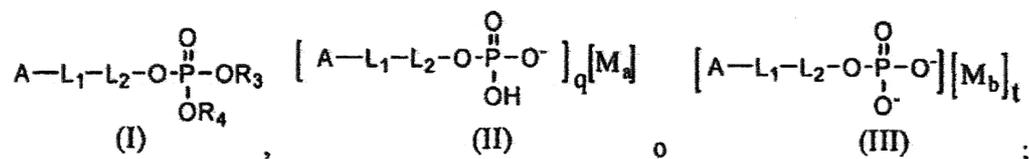
Por ejemplo, la primera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_1 es alquilo C_1 - C_{12} , R_2 es alquilo C_1 - C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

10 Por ejemplo, la primera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 - C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

Por ejemplo, la primera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

15 Por ejemplo, la primera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III)



20 en donde

L_1 es un enlace;

L_2 es $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_m$;

m es 1;

R_1 en cada presencia es alquilo C_1 - C_{12} ;

25 R_2 en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_{12} ;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o arilalquilo;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o arilalquilo;

q es 1 o 2;

t es 1 o 2;

30 M_a es M_1 o M_2 ;

M_b es M_1 o M_2 ;

M_1 es Na^+ , K^+ o $^+N(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)(\text{R}_8)$;

M_2 es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} o $^+N(\text{R}_9)(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$;

R_5 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo o $-C(=NH)NH_2$;

35 R_6 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o arilalquilo;

R_7 es hidrógeno o alquilo;

R_8 es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina;

R₉ es -alquil-N⁺(Z₁)(Z₂)(Z₃);

R₁₀ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

R₁₂ es hidrógeno o alquilo;

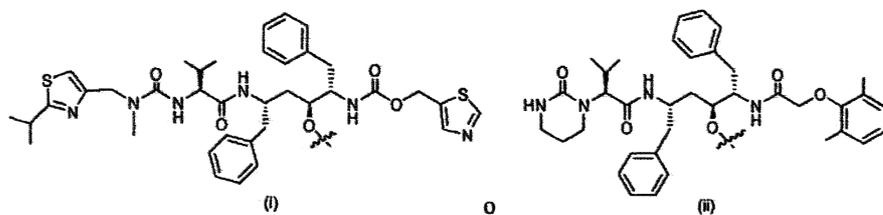
5 alternativamente, R₉ y R₁₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperacina;

Z₁ es hidrógeno o alquilo;

Z₂ es hidrógeno o alquilo;

Z₃ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

A es



10

con tal de que

cuando q sea 1, M_a sea M₁;

cuando q sea 2, M_a sea M₂;

cuando t sea 1, M_b sea M₂;

15 cuando t sea 2, M_b sea M₁.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺.

20 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace y m es 1.

25 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂ y R₂ es alquilo C₁-C₁₂.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁-C₁₂.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃.

30 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, R₂ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

35 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2, y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

5 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

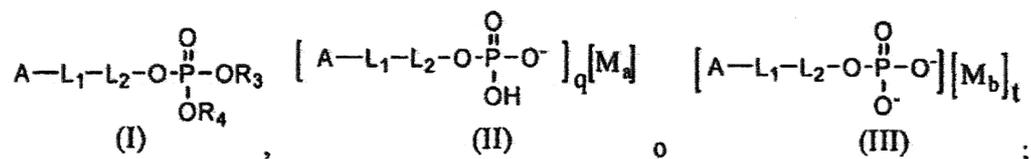
Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, R₂ es alquilo C₁-C₁₂, q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺, o Mg²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺.

10 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺.

15 Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺.

Por ejemplo, la segunda realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺ o Mg²⁺.

En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III),



20

en donde

L₁ es un enlace;

L₂ es -(CR₁R₂)_m;

m es 1;

25

R₁ en cada presencia es alquilo C₁-C₁₂;

R₂ en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o arilalquilo;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o arilalquilo;

q es 1 o 2;

30

t es 1 o 2;

M_a es M₁ o M₂;

M_b es M₁ o M₂;

M₁ es Na⁺, K⁺ o ⁺N(R₅)(R₆)(R₇)(R₈);

M₂ es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ o ⁺N(R₉)(R₁₀)(R₁₁)(R₁₂),

35

R₅ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo o -C(=NH)NH₂;

R₆ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o arilalquilo;

R₇ es hidrógeno o alquilo;

R₈ es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina;

R₉ es -alquil-N⁺(Z₁)(Z₂)(Z₃);

R₁₀ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

R₁₂ es hidrógeno o alquilo;

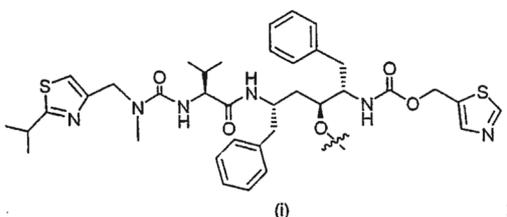
5 alternativamente, R₉ y R₁₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperacina;

Z₁ es hidrógeno o alquilo;

Z₂ es hidrógeno o alquilo;

Z₃ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

A es



10

con tal de que

cuando q sea 1, M_a sea M₁;

cuando q sea 2, M_a sea M₂;

cuando t sea 1, M_b sea M₂;

15 cuando t sea 2, M_b sea M₁.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

20 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁-C₁₂.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂ y R₂ es alquilo C₁-C₁₂.

25 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo.

30 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, R₂ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

35 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2, y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

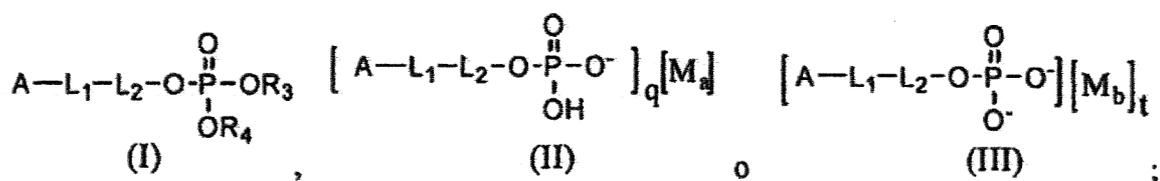
Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1-C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

5 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_1 es alquilo C_1-C_{12} , R_2 es alquilo C_1-C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1, y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

10 Por ejemplo, la tercera realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es metilo, n -propilo o 1-metiletilo, q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} .

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III),



15 en donde

L_1 es un enlace;

L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$;

m es 1;

R_1 en cada presencia es alquilo C_1-C_{12} ;

20 R_2 en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} o arilalquilo;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} o arilalquilo;

q es 1 o 2;

t es 1 o 2;

25 M_a es M_1 o M_2 ;

M_b es M_1 o M_2 ;

M_1 es Na^+ , K^+ o $^+N(R_5)(R_6)(R_7)(R_8)$;

M_2 es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} o $^+N(R_9)(R_{10})(R_{11})(R_{12})$;

R_5 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo o $-C(=NH)NH_2$;

30 R_6 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o arilalquilo;

R_7 es hidrógeno o alquilo;

R_8 es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina;

R_9 es $-\text{alquil}-N^+(Z_1)(Z_2)(Z_3)$;

35 R_{10} es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R_{11} es hidrógeno o alquilo;

R_{12} es hidrógeno o alquilo;

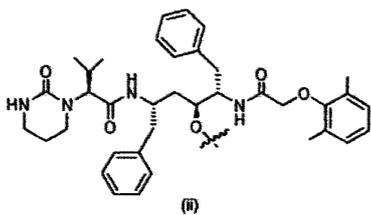
alternativamente, R₉ y R₁₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperacina;

Z₁ es hidrógeno o alquilo;

Z₂ es hidrógeno o alquilo;

Z₃ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

5 A es



con tal de que

cuando q sea 1, M_a sea M₁;

cuando q sea 2, M_a sea M₂;

10 cuando t sea 1, M_b sea M₂; y

cuando t sea 2, M_b sea M₁.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace.

15 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺ o Zn²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺ o Zn²⁺.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1.

20 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁-C₁₂.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₁ es C₁-C₁₂ alquilo y R₂ es alquilo C₁-C₁₂.

25 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno y R₁ es metilo, etilo, n-propilo o 1-metiletilo.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

30 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, q es 2, M_a es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺ o Zn²⁺, t es 1 y M_b es Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺ o Zn²⁺.

35 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₂ es hidrógeno, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L₁ es un enlace, L₂ es -(CR₁R₂)_m⁻, m es 1, R₁ es alquilo C₁-C₁₂, R₂ es alquilo C₁-C₁₂, q es 1, M_a es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺, t es 2 y M_b es Na⁺, K⁺ o NH₄⁺.

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o

(III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_1 es alquilo C_1-C_{12} , R_2 es alquilo C_1-C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} .

5 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1-C_{12} , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} .

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , q es 1, M_a es Na^+ , K^+ o NH_4^+ , t es 2 y M_b es Na^+ , K^+ o NH_4^+ .

10 Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es alquilo C_1 , alquilo C_2 o alquilo C_3 , q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} .

Por ejemplo, la cuarta realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), (II) o (III) en donde L_1 es un enlace, L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$, m es 1, R_2 es hidrógeno, R_1 es metilo, etilo, n-propilo o 1-metiletilo, q es 2, M_a es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} , t es 1 y M_b es Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} o Zn^{2+} .

15 Compuestos ejemplares de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida cálcica;

20 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida cálcica;

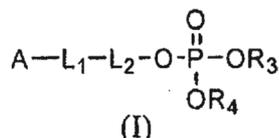
25 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino}carbonil}-L-valinamida cálcica;

1-[(1S,3S)-1-((1S)-1-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino)-2-feniletil]-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino}-4-fenilbutil]oxi]etilfosfato disódico;

30 1-[(1S,3S)-1-((1S)-1-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino)-2-feniletil]-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino}-4-fenilbutil]oxi]etilfosfato cálcico.

En una quinta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



35 en donde

L_1 es un enlace,

L_2 es $-(CR_1R_2)_m^-$;

m es 1;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;

40 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;

R_3 es hidrógeno

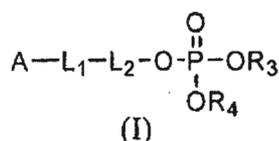
R_4 es hidrógeno y

compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, y (b) poner en contacto el compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C.

5 Por ejemplo, la quinta realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto un compuesto de fórmula A-H, sulfuro de alquilo que tiene la fórmula H-L₂-SR₉₀, en donde R₉₀ es metilo, etilo y butilo, N-clorosuccinimida, y una base, en un disolvente, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, y (b) poner en contacto el compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C.

10 Por ejemplo, la quinta realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto un compuesto de fórmula A-H, sulfuro de alquilo que tiene la fórmula H-L₂-SR₉₀, en donde R₉₀ es metilo, etilo y butilo, N-clorosuccinimida, trietilamina, en un disolvente tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, y (b) poner en contacto el compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₀, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C.

20 En una sexta realización, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde

L₁ es un enlace,

m es 1;

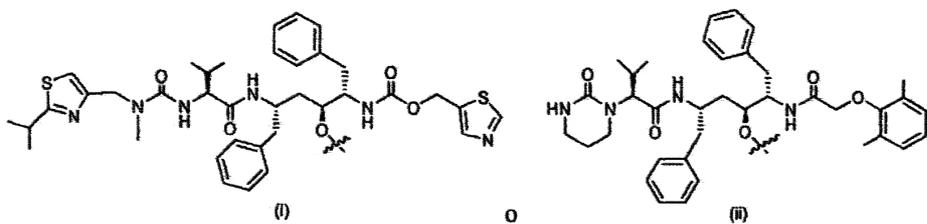
25 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₃ es hidrógeno

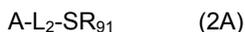
R₄ es hidrógeno y

A es



30 que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula A-H, dialquilsulfóxido que tiene la fórmula (R₉₁)₂SO en donde R₉₁ es alquilo, un ácido y un anhídrido de ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula (2A),



35 y

(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (2A), ácido fosfórico, un reactivo 1, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente.

Ejemplos del dialquilsulfóxido en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, dimetilsulfóxido, dietilsulfóxido y sulfuro

de dibutilo.

Ejemplos del anhídrido de ácido en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, anhídrido acético, anhídrido propiónico y anhídrido benzoico.

5 Ejemplos del ácido en la etapa (a) incluyen ácido acético, ácido propiónico y ácido benzoico. La reacción de la etapa (a) se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

10 La reacción de la etapa (a) se puede realizar al poner en contacto aproximadamente un mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 30 moles de ácido, aproximadamente 10-15 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 10 moles de anhídrido de ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde A, L₂ y R₉₁ se definen como anteriormente en esta memoria. En otra realización, la reacción de la etapa (a) se puede realizar al poner en contacto aproximadamente un mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 20 moles de ácido, aproximadamente 26 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 5-10 moles de anhídrido de ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂SR₉₁, en donde A, L₂ y R₉₁ se definen como anteriormente en esta memoria.

15 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende poner en contacto aproximadamente un mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 30 moles de ácido acético, aproximadamente 10-15 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 10 moles de anhídrido acético, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde A, L₂ y R₉₁ son como se han definido, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, y (b) poner en contacto el compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, un reactivo 1, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente.

20 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1), que comprende poner en contacto aproximadamente un mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 20 moles de ácido acético, aproximadamente 26 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 5-10 moles de anhídrido acético, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde A, L₂ y R₉₁ son como se han definido, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, y (b) poner en contacto el compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, un reactivo 1, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente.

Ejemplos de reactivos 1 incluyen, en la etapa (b), pero no se limitan a, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, triflato de yodonio-dicolídina, yoduro de metilo, AgNO₃ y cloruro de trimetilsililo. Un reactivo 1 preferidos es la N-yodosuccinimida.

30 Ejemplos de los agentes deshidratantes en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, tamices moleculares, sulfato magnésico, Na₂SO₄ y K₂CO₃.

35 El disolvente utilizado en la etapa (b) se refiere a cualquier disolvente orgánico que permita que la reacción de la etapa (b) avance hasta la terminación o la terminación sustancial. Ejemplos de los disolventes para la reacción de la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano y dicloroetano.

La reacción de la etapa (b) se puede realizar a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a de aproximadamente -20°C a aproximadamente temperatura ambiente, más preferiblemente a de aproximadamente -10°C a aproximadamente 25°C y lo más preferiblemente a de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C.

40 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde en la etapa (a) el ácido es ácido acético y el anhídrido de ácido es anhídrido acético; y en la etapa (b) el reactivo 1 es N-yodosuccinimida.

45 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde en la etapa (a) el ácido es ácido acético, el anhídrido de ácido es anhídrido acético y el dialquilsulfóxido es dimetilsulfóxido; y en la etapa (b) el reactivo 1 es N-yodosuccinimida.

50 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto aproximadamente 1 mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 30 moles de ácido acético, aproximadamente 10-15 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 10 moles de anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde R₉₁ es alquilo, y (b) poner en contacto un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C.

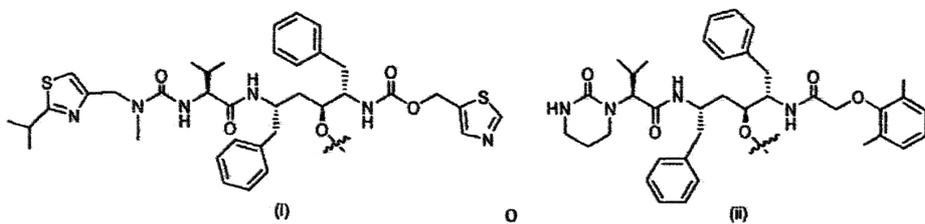
55 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto aproximadamente 1 mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 20 moles de ácido acético, aproximadamente 26 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 5-15 moles de

anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde R₉₁ es alquilo, y (b) poner en contacto un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C.

5 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto aproximadamente 1 mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 20 moles de ácido acético, aproximadamente 26 moles de dialquilsulfóxido y aproximadamente 5-15 moles de anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde R₉₁ es alquilo, y (b) poner en contacto un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C.

15 Por ejemplo, la sexta realización proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende (a) poner en contacto aproximadamente 1 mol de un compuesto de fórmula A-H, aproximadamente 20 moles de ácido acético, aproximadamente 26 moles de dimetilsulfóxido, y aproximadamente 5-15 moles de anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, para proporcionar un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, en donde R₉₁ es alquilo, y (b) poner en contacto un compuesto de fórmula A-L₂-SR₉₁, ácido fosfórico, N-yodosuccinimida, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C.

20 También se divulgan en esta memoria productos intermedios que tienen la fórmula A-L₂-SR₉₀ o A-L₂-SR₉₁ en donde A es



L₂ es -(CR₁R₂)_m;

m es 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

25 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₉₀ es alquilo; y

R₉₁ es alquilo.

Ejemplos de R₉₀ y R₉₁ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-butilo e isobutilo (2-metilpropilo).

30 Por ejemplo, se divulga en esta memoria un producto intermedio que tiene la fórmula A-L₂-SR₉₀ o A-L₂-SR₉₁, en donde R₁ y R₂ son hidrógeno, y R₉₀ y R₉₁ son metilo.

Por ejemplo, se divulga en esta memoria un producto intermedio que tiene la fórmula A-L₂-SR₉₀ o A-L₂-SR₉₁, en donde R₁ es hidrógeno, R₂ es alquilo C₁-C₁₂, R₉₀ es alquilo C₁-C₁₂ y R₉₁ es alquilo C₁-C₁₂.

35 Por ejemplo, se divulga en esta memoria un producto intermedio que tiene la fórmula A-L₂-SR₉₀ o A-L₂-SR₉₁, en donde R₁ es hidrógeno, R₂ es metilo, n-propilo o 1-metiletilo, R₉₀ es etilo, n-butilo o isobutilo (2-metilpropilo) y R₉₁ es etilo, n-butilo o isobutilo (2-metilpropilo).

Compuestos ejemplares de fórmula A-L₂-SR₉₀ o A-L₂-SR₉₁ incluyen, pero no se limitan a, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-
 40 [(metiltio)metoxi]-5-fenil-4-[[[(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida, {2S)-N-((1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-
 [(metiltio)metoxi]-5-fenilpentil]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-
 (etiltio)etoxi]-5-fenil-4-[[[(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-
 45 il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida, (2S)-N-((1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-[1-
 (etiltio)etoxi]-5-fenilpentil]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-
 (butiltio)butoxi]-5-fenil-4-[[[(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-
 il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida y N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-(isobutiltio)-2-metilpropoxi]-5-fenil-4-[[[(1,3-
 tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida.

Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos conocidos como centros quirales. Estos centros quirales se denominan "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" utilizados en esta memoria son configuraciones como las definidas en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Los compuestos de esta invención pueden existir como estereoisómeros simples (p. ej. enantiómeros simples o diastereoisómero simple), mezclas de estereoisómeros (p. ej. cualquier mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros) o mezclas racémicas. Todos estos estereoisómeros simples, mezclas y racematos pretenden ser abarcados dentro del alcance de la invención. Se entiende que los compuestos identificados en esta memoria como estereoisómeros simples describen compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libre de sus enantiómeros u otros diastereoisómeros. Por "sustancialmente libre" se entiende más de aproximadamente 80% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, todavía más preferiblemente más de aproximadamente 98% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto y lo más preferiblemente más de aproximadamente 99% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto. Cuando no se especifique la estereoquímica de los carbonos quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en esta memoria, la estructura química está destinada a abarcar compuestos que contienen cualquier estereoisómero de cada centro quiral presente en el compuesto.

Se pueden preparar estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención mediante uno cualquiera de un número de métodos que están dentro del conocimiento de un experto normal en la técnica. Estos métodos incluyen síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereoisómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros de una mezcla enantiómera en diastereoisómeros y a continuación separación cromatográfica los diastereoisómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, resolución enzimática y similares.

La síntesis estereoespecífica implica el uso de materiales ópticamente puros (enantiómeramente puros) o sustancialmente ópticamente puros apropiados y reacciones sintéticas que no provoquen racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de los compuestos, incluyendo mezclas racémicas, resultantes de una reacción sintética se pueden preparar a menudo mediante técnicas cromatográficas que son muy conocidas para los expertos normales en la técnica.

La resolución cromatográfica de enantiómeros se puede efectuar sobre resinas cromatográficas quirales. Están disponibles comercialmente columnas cromatográficas que contienen resinas quirales. En la práctica, el racemato se pone en solución y se carga a la columna que contiene la fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se separan a continuación mediante HPLC.

La resolución de enantiómeros también se puede efectuar al convertir los enantiómeros de la mezcla en diastereoisómeros mediante reacción con aditivos quirales. Los diastereoisómeros resultantes se pueden separar a continuación mediante cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es especialmente útil cuando los compuestos que se han de separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o un enlace covalente con el aditivo quiral. Los aminoácidos, los ácidos carboxílicos orgánicos o los ácidos organosulfónicos quiralmente puros son especialmente útiles como aditivos quirales. Una vez que los diastereoisómeros se han separado mediante cromatografía, los enantiómeros individuales se pueden regenerar. Frecuentemente, el aditivo quiral se puede recuperar y utilizar de nuevo.

Enzimas, tales como esterasas, fosfatasas y lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de los enantiómeros en una mezcla enantiómera. Por ejemplo, se puede preparar un derivado de éster de un grupo carboxilo en los compuestos que se han de separar. Ciertas enzimas hidrolizarán selectivamente solo uno de los enantiómeros de la mezcla. A continuación, el ácido enantiómeramente puro resultante se puede separar del éster no hidrolizado.

Alternativamente, se pueden preparar sales de los enantiómeros de la mezcla mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada tal como, pero no limitada a, alcaloides y fenetilamina, seguido por precipitación o cristalización/recristalización de las sales enantiómeramente puras. Métodos mencionados anteriormente en esta memoria y otros métodos útiles para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, se pueden encontrar en "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", J. Jacques et ál., 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, cuya divulgación se incorpora en esta memoria mediante referencia.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Todos los isómeros de doble enlace, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E), y sus mezclas pretenden estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Cuando un compuesto existe en diversas formas tautómeras, un compuesto citado no se limita a cualquier tautómero específico, sino que en cambio pretende abarcar todas las formas tautómeras.

El término "sal terapéuticamente aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" pretende describir un ion dipolar o

una sal derivada de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, y retiene la eficacia biológica del ácido o la base libre del compuesto especificado sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica excesivas, correspondiente a una relación beneficio/riesgo razonable, eficaz para su utilización pretendida y no es biológicamente o de otro modo no deseable; y según se utiliza en esta memoria, el término "sal terapéuticamente aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M Berge et ál. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: p1-19, 1977).

Según esto, se entiende que la invención abarca sales por adición de ácido de fórmula (I), (II) o (III) si un compuesto de la invención contiene un resto básico. La sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como, pero no limitado a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico tal como, pero no limitado a, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un α -hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales por adición de ácido terapéuticamente aceptables incluyen acetatos, acrilatos, adipatos, alginatos, aspartatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, bisulfitos, bromuros, butino-1,4-dioatos, butiratos, canforatos, canforsulfonatos, caproatos, caprilatos, cloruros, clorobenzoatos, citrato, decanoatos, digluconato, dinitrobenzoático, formiatos, fumaratos, glutamatos, glicerofosfato, glicolatos, hemisulfato, heptanoatos, hexanoatos, hexino-1,6-dioatos, hidroxibenzoatos γ -hidroxibutiratos, yoduros, isetionato, isobutiratos, lactatos, mandelatos, malonatos, maleatos, metanosulfonatos, metoxibenzoatos, metilbenzoatos, naftilenosulfonato, nicotinatos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, fenilacetatos, fenilbutiratos, fenilpropionatos, ftalatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propanosulfonatos, propionatos, propiolatos, p-toluenosulfonatos, piro-sulfatos, sebacatos, suberatos, succinatos, sulfatos, sulfitos, tartratos, tricloroacetatos, trifluoroacetatos, undecanoatos y similares. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como ácidos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético o ácido acético), haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De ese modo, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un resto ácido tal como un grupo carboxilo, se entiende que la invención también abarca las sales por adición de bases. Tal sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido, carbonato, bicarbonato o similar de metal alcalino o metal alcalinotérreo. Ejemplos ilustrativos de sales por adición de bases adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como etilendiamina, dicitclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperacina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Los ejemplos representativos de los profármacos de la presente invención tienen gran solubilidad acuosa y se metabolizan in vivo para liberar el fármaco original activo. Tales características dan como resultado una biodisponibilidad aproximadamente igual o mayor que el fármaco y a su vez reducen la carga de píldoras sobre un paciente.

Según esto, en una séptima realización, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), o una sal terapéuticamente aceptable, o una de sus combinaciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un paciente.

Aunque el compuesto de la invención se puede administrar como el único agente farmacéutico activo, también se puede utilizar en combinación con uno o más inmunomoduladores, agentes antivirales, otros agentes antiinfecciosos o vacunas. Otros agentes antivirales para administrar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen AL-721, interferón β , polimanoacetato, inhibidores de transcriptasa inversa (por ejemplo, BCH-189, AzdU, carbovir, ddA, d4C, d4T (estavudina), 3TC (lamivudina), DP-AZT, FLT (fluorotimidina), BCH-189, 5-halo-3'-tiadidesoxicitidina, PMEa, bis-POMPMEa, zidovudina (AZT), MSA-300, trovirdina, R82193, L-697.661, BI-RG-587 (nevirapina), abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-IS0, TMC-120 y TMC-125 y similares), inhibidores de proteasa retrovirales (por ejemplo, inhibidores de proteasa de VIH tales como ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir (VX-478), fosamprenavir, nelfinavir (AG1343), tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, SC-52151, BMS 186.318, SC55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227 y similares), compuestos de HEPT, L-697.639, R82150, U-87201E y similares), inhibidores de integrasa de VIH (S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810 y similares), inhibidores de TAT (por ejemplo, RO-24-7429 y similares), fosfonoformiato trisódico, HP A-23, eflonitina,

Péptido T, Reticulosa (nucleofosfoproteína), ansamicina LM 427, trimetrexato, UA001, ribavirina, interferón α , oxetanocina, oxetanocina-G, ciclobut-G, ciclobut-A, ara-M, BW882C87, foscarnet, BW256U87, BW348U87, L-693,989, BV ara-U, anticuerpos triclonaes de CMV, FIAC, HOE-602, HPMP, MSL-109, TI-23, trifluridina, vidarabina, famciclovir, penciclovir, aciclovir, ganciclovir, rCD4/CD4-IgG de castanospermum, CD4-PE40, butil-DNJ, hipericina, ácido oxamirístico, sulfato de dextrano y polisulfato de pentosano. Otros agentes que se pueden administrar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen un inhibidor de la entrada/fusión de VIH (por ejemplo, enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355, UK-427857 y similares) y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH tal como PA-457. Inmunomoduladores que se pueden administrar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen bropirimina, Ampligen, anticuerpo anti-interferón α humano, factor estimulante de colonias, CL246,738, Imreg-1, Imreg-2, dietilditiocarbamato, interleucina-2, interferón α , inosina pranobex, metionina encefalina, tripéptido muramílico, TP-5, eritropoyetina, naltrexona, factor de necrosis tumoral, interferón β , interferón γ , interleucina-3, interleucina-4, infusión de CD8+ autóloga, inmunoglobulina de interferón α , IGF-1, anti-Leu-3A, autovacunación, bioestimulación, fotoforesis extracorpórea, ciclosporina, rapamicina, FK-565, FK-506, G-CSF, GM-CSF, hipertermia, isopinosina, IVIG, HIVIG, inmunoterapia pasiva e hiperinmunización por vacuna de la poliomielitis. Otros agentes antiinfecciosos que se pueden administrar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen isetionato de pentamidina. Cualquiera de una variedad de vacunas para el HIV o el sida (por ejemplo, gp120 (recombinante), Env 2-3 (gp120), HIVAC-1e (gp120), gp160 (recombinante), VaxSyn HIV-1 (gp160), Immuno-Ag (gp160), HGP-30, inmunógeno de VIH, p24 (recombinante), VaxSyn HIV-1 (p24)) se puede utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son ansamicina LM 427, ácido apurínico, ABPP, A1-721, carrisina, AS-101, avarol, azimexona, colquicina, compuesto Q, CS-85, N-acetilcisteína, (2-oxotiazolidina-4-carboxilato), D-penicilamina, difenilhidantoína, EL-10, eritropoyetina, ácido fusídico, glucano, HPA-23, hormona del crecimiento humana, hidroxicloquina, iscador, L-ofloxacina u otros antibióticos de quinolona, lentinano, carbonato de litio, MM-1, monolaurina, MTP-PE, naltrexona, neurotropina, ozono, PAI, ginseng de panax, pentofilina, pentoxifilina, Péptido T, extracto de piña de pino, polimanoacetato, reticulosa, retrogén, ribavirina, ribozimas, RS-47, Sdc-28, silicotungstato, THA, factor humoral tímico, timopentina, fracción 5 de timosina, timosina α 1, timoestimulina, UA001, uridina, vitamina B12 y wobemugos.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son antifúngicos tales como anfotericina B, clotrimazol, flucitosina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol y nistatina y similares.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son antibacterianos tales como sulfato de ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, tosufloxacina, claritromicina, clofacimina, etambutol, isoniácida, piracinamida, rifabutina, rifampina, estreptomina y TLC G-65 y similares.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son antineoplásticos tales como interferón α , COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona), etopósido, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona), PRO-MACE/MOPP (prednisona, metotrexato (con rescate de leucovina), doxorubicina, ciclofosfamida, taxol, etopósido/mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbina), vincristina, vinblastina, angiinhibinas, polisulfato de pentosano, factor plaquetario 4 y SP-PG y similares.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son fármacos para tratar una enfermedad neurológica tales como péptido T, ritalina, litio, elavil, fenitoína, carbamapina, mexitetina, heparina y arabinósido de citosina y similares.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son antiprotozoarios tales como albendazol, azitromicina, claritromicina, clindamicina, corticosteroides, dapsona, DIMP, eflornitina, 566C80, fansidar, furazolidona, L-671.329, letrazuril, metronidazol, paromicina, pefloxacina, pentamidina, piritrexim, primaquina, pirimetamina, somatostatina, espiamicina, sulfadiacina, trimetoprim, TMP/SMX, trimetrexato y WR 6026 y similares.

Otros agentes que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de esta invención son fármacos para tratar la disfunción eréctil tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil.

En una octava realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticas, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de 1-[[[(1S,3S)-1-((1S)-1-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-2-feniletil]-3-[[2S)-3-metil-2-

(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino}-4-fenilbutil)oxi]etilfosfato disódico, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 En una novena realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el segundo inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X.

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125.

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de la entrada/fusión de VIH se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857.

25 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de integrasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el inhibidor de la gemación/maduración de VIH es PA-457.

35 Por ejemplo, un compuesto de esta invención se puede administrar en combinación con ritonavir. Tal combinación es especialmente útil para inhibir proteasa de VIH en un ser humano. Tal combinación también es especialmente útil para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se utiliza en la combinación el compuesto de esta invención y ritonavir se pueden administrar como agentes separados en el mismo momento o en momentos diferentes o se pueden formular como una sola composición que comprende ambos compuestos.

40 Un ejemplo de tal combinación puede comprender un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención con ritonavir y uno o más inhibidores de transcriptasa inversa (por ejemplo, lamivudina, estavudina, cidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120, TMC-125 y similares). Otra combinación más puede comprender un compuesto o una combinación de compuestos de la presente invención con ritonavir y uno o más inhibidores de la entrada/fusión de VIH. Tales combinaciones son útiles para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se utiliza en tal combinación, el compuesto o la combinación de compuestos de la presente invención, el ritonavir y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en

inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de la entrada/fusión de VIH se pueden administrar como agentes separados en el mismo momento o en momentos diferentes o se pueden formular como composiciones que comprenden dos o más de los compuestos.

5 Ejemplos de compuestos de la presente invención que se pueden utilizar en una cualquiera de las composiciones farmacéuticas o terapias farmacológicas de combinación que se describen anteriormente en esta memoria incluyen, pero no se limitan a,

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

10 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[J-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

15 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

20 1-[(1S,3S)-1-((1S)-1-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino)-2-feniletil]-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil]oxi]etilfosfato disódico;

1-[(1S,3S)-1-((1S)-1-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino)-2-feniletil]-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil]oxi]etilfosfato cálcico.

25 Se ha descubierto que el ritonavir es un inhibidor de la enzima metabólica citocromo P450 monooxigenasa. Tales fármacos y, en particular, algunos inhibidores de proteasa de VIH son metabolizados por citocromo P450 monooxigenasa, conduciendo a una farmacocinética desfavorable. Se ha descubierto que la coadministración de ritonavir con un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa provoca una mejora en la farmacocinética (es decir, semivida incrementada, incrementa el tiempo hasta una concentración en plasma máxima, incrementa los niveles en sangre) del fármaco.

30 Ejemplos de fármacos que son metabolizados por citocromo P450 monooxigenasa y que se benefician de la coadministración con ritonavir o compuestos de fórmula (I) (II) o (III) en donde A es ritonavir incluyen los inmunosupresores ciclosporina, FK-506, FK-565 y rapamicina, los agentes quimioterapéuticos (p. ej. taxol y taxotere), el antibiótico claritromicina, los inhibidores de proteasa de VIH tales como lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, SC-52151, BMS 186.318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227 y similares, y otros agentes terapéuticos tales como capravirina, calanolida, sildenafil, vardenafil y tadalafil.

35 También se prevé que se puedan utilizar profármacos de ritonavir, tales como los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en donde A es ritonavir, con biodisponibilidad y solubilidad mejoradas, en combinación con un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa (tales como los que se listan anteriormente en esta memoria), incrementándose de ese modo los niveles en sangre o mejorando la farmacocinética de tal fármaco, cuando tal combinación se administra a un paciente que necesite tal tratamiento.

40 En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), en donde A es ritonavir, para inhibir citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que lo necesite.

45 Según esto, en una undécima realización, la presente invención proporciona una combinación de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal fármaco, y un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A es ritonavir, para mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que necesite tal tratamiento. Específicamente, la invención proporciona una combinación de un inhibidor de proteasa de VIH (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa y un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales a farmacéuticamente aceptables, en donde A es ritonavir, para mejorar la farmacocinética de un inhibidor de proteasa de VIH (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que necesite tal tratamiento. Tal combinación de profármaco de ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un inhibidor de proteasa de VIH o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es

metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa es útil para inhibir la actividad de proteasa de VIH en mamíferos y es útil para la inhibición, el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH o sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en mamíferos.

5 En una duodécima realización, la presente invención proporciona una combinación de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales a farmacéuticamente aceptables, en donde A es ritonavir, para incrementar los niveles en sangre humana de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que necesite tal tratamiento.

10 Ejemplos de profármacos de ritonavir que se pueden utilizar para inhibir citocromo P450 monooxigenasa, y por lo tanto son útiles para incrementar los niveles en sangre humana o mejorar la farmacocinética de un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa cuando tal fármaco y el profármaco de ritonavir se administran a un ser humano, incluyen, pero no se limitan a, N¹-(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida cálcica, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida cálcica, N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica y N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida cálcica.

25 Se entenderá que los agentes que se pueden combinar con el compuesto de la presente invención para la inhibición, el tratamiento o la profilaxis del sida o una infección por VIH no se limitan a los listados anteriormente, sino que en principio incluyen cualesquiera agentes útiles para el tratamiento o la profilaxis del sida o una infección por VIH.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran en el mismo momento o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

30 La presente invención proporciona además compuestos para inhibir la actividad de proteasa de VIH y compuestos para tratar afecciones sensibles a la inhibición de proteasa de VIH, en particular, infección por VIH en un paciente, al administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de fórmula (I), (II) o (III).

35 El término "tratar", según se utiliza en esta memoria, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el avance de o prevenir el trastorno o la afección, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección a los que se aplica tal término. El término "tratamiento", según se utiliza en esta memoria, se refiere al acto de tratar, según se define "tratar" inmediatamente antes.

40 El término "paciente" se refiere a cualquier individuo tratado con un compuesto de la presente invención, o una sal terapéuticamente aceptable según se define en esta memoria. Los pacientes incluyen seres humanos, así como otros animales tales como animales de compañía (p. ej. perros y gatos) y ganado. Los pacientes pueden experimentar uno o más síntomas de una afección sensible a la inhibición de proteasa de VIH (p. ej., disminución en los niveles de células CD4 o infecciones oportunistas asociadas con el sida) o pueden estar libres de tal síntoma o síntomas (es decir, el tratamiento puede ser profiláctico).

45 En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona compuestos para inhibir la actividad de proteasa de VIH y compuestos para tratar afecciones sensibles a la inhibición de proteasa de VIH, en particular, infección por VIH en un paciente, al administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de fórmula (I), (II) o (III), y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH. En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos para inhibir la actividad de proteasa de VIH y compuestos para tratar afecciones sensibles a la inhibición de proteasa de VIH, en particular, infección por VIH en un paciente al administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la presente memoria.

55 Según los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la invención, los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos o administrarse en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus combinaciones, está en combinación con portadores, adyuvantes, diluyentes, vehículos farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.

El término "portadores, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en esta

memoria, significa una carga, un diluyente, un material encapsulante o un material auxiliar de la formulación sólido, semisólido o líquido inerte de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como mantequilla de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden formular de un modo convencional usando uno o más de los susodichos portadores farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos de la presente invención o su sal terapéuticamente aceptable se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos en forma sólida o líquida, oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, tópicamente (como mediante polvos, pomadas, gotas, inhaladores, un aerosol, un parche transdérmico y similares) o bucalmente. El término "parenteralmente", según se utiliza en esta memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Una fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante la utilización de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de las partículas requerido en el caso de las dispersiones, y mediante la utilización de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humidificadores, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante la utilización de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable frenar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante la utilización de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada parenteralmente se consigue al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y sus mezclas.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en sistemas de liberación lenta o de aporte dirigido tales como matrices de polímero, liposomas y microsferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de la utilización.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes según se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado. Ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.
- Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de utilizar.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humidificadores y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable atóxico tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de productos inyectables.
- Formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humidificadores tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica; e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.
- Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de carga blanda y dura utilizando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado. Ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humidificadores, agentes emulsionantes o de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.
- Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios, según se requiera. También se contempla que una formulación oftálmica, gotas oculares, pomadas, polvos y soluciones oculares estén dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas.

5 Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un aporte controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden elaborar al disolver o aportar el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar mejoradores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar bien al proporcionar una membrana de control de la velocidad o bien al dispersar el compuesto en una matriz de polímero o un gel.

15 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que están dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido atóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos usados separadamente o conjuntamente. Métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Métodos in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p 33 y siguientes.

20 Alternativamente, los compuestos o la sal farmacéuticamente aceptable de esta invención se pueden utilizar en vacunas para proteger a individuos contra una infección viral. Los compuestos o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden emplear en tales vacunas bien solos o bien junto con otros compuestos de esta invención de un modo coherente con la utilización convencional de los inhibidores de proteasa en vacunas. Por ejemplo, un compuesto de esta invención se puede combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos contra la infección por VIH a lo largo de un período de tiempo prolongado.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que la utilización diaria total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidida por el médico responsable dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trate; el tratamiento deseado; la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está completamente dentro de la experiencia de la técnica empezar con dosis del compuesto a niveles inferiores que los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

30 La dosis diaria total de los compuestos que tienen la fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, administrada a un ser humano u otro mamífero puede variar de aproximadamente 0,003 a aproximadamente 50 mg/kg/día. Con propósitos de administración oral, dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con propósitos de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Farmacocinética y análisis de solubilidad

35 La farmacocinética y la solubilidad mejoradas de compuestos representativos de la presente invención se pueden demostrar mediante los métodos de prueba descritos a continuación:

55 Solubilidad: Aproximadamente 5 mg de cada compuesto se pesaron en viales de vidrio de 2 ml. Se prepararon muestras por triplicado. Se añadió un mililitro de agua desionizada destilada purificada mediante un sistema de filtración Milli Q, y las muestras se mezclaron por turbulencia y se sometieron a ultrasonidos. Los viales se envolvieron en papel de aluminio para proteger de la luz y se equilibraron haciéndolos girar en un baño de agua mantenido a 25°C durante 1 día. El pH de cada muestra se midió después del equilibrado. Las muestras se centrifugaron, se filtraron y se prepararon para un ensayo de HPLC mediante dilución. Las muestras se ensayaron mediante HPLC utilizando una HPLC Agilent serie 1100. La separación se consiguió utilizando un método de gradiente (acetoniitrilo de 35% a 90% frente a tampón de fosfato potásico 25 mM, pH 8) a través de una columna

Zorbax Eclipse XDB C18, 250 x 4,6 mm, 5 µm. Los compuestos se detectaron utilizando un detector UV graduado a 215 nm. La solubilidad se calculó como se determinaba por el ensayo de HPLC en comparación con una curva estándar. Compuestos representativos de la presente invención exhiben una solubilidad en el intervalo de >3,4 mg/ml a >5,6 mg/ml.

5 Ensayo de fosfatasa alcalina intestinal de ternero (CIAP): Se incubaron a 37 grados durante hasta 30 minutos el profármaco de fosfato (30 µM) y CIAP (0,000125 unidades/µl) (GibcoBRL, n° cat. 18009-01910 lote n° 107342, 25 unidades/µl) en tampón de Tris a pH = 8,0 (400 µl, 10 mM). Una parte alícuota de la mezcla de reacción de desfosforilación anterior (80 µl) se extinguió con una mezcla de acetonitrilo al 50% en metanol (160 µl) a 0, 10, 20 y 30 minutos. La cantidad de compuesto original presente en estas muestras se determinó bien mediante HPLC o bien
10 mediante LC-MS/MS, y la semivida para la conversión del profármaco de fosfato en el compuesto original se obtuvo al ajustar el porcentaje de compuesto original en diversos puntos temporales a la descomposición de primer orden. Los compuestos representativos de la presente invención mostraban una conversión rápida de los profármacos en los compuestos originales. Semividas típicas se los profármacos representativos estaban en el intervalo de aproximadamente 7 minutos a aproximadamente 34 minutos.

15 Análisis farmacocinético: Todos los profármacos se formularon como soluciones de 5 mg/ml en dextrosa al 5% en agua, y se formuló ritonavir para codosificación como una solución de 5 mg/ml en dextrosa al 5% que contiene 20% de etanol, 30% de propilenglicol y 2 equivalentes de ácido metanosulfónico. Ratas derivadas de Sprague-Dawley (machos; de 0,25 a 0,35 kg; n=3) y perros beagle (machos y hembras; de 8 a 12 kg; n=3) recibieron dosis de profármaco equivalentes a dosis de 5 mg/kg de peso corporal del compuesto original (5 mg eq/kg) mediante una sonda oral, con o sin una dosis previa de 5 mg/kg de ritonavir mediante una sonda oral. Alternativamente, se
20 añadieron profármacos sólidos o mezclas de profármacos sólidos a cápsulas y se dosificaron oralmente. Se extrajeron muestras de plasma, obtenidas como una función del tiempo después de la dosificación (rata, 10 puntos temporales a lo largo de 8 h; perro, 12 puntos temporales a lo largo de 12 h), en mezclas de acetato de etilo y hexano, se concentraron y se analizaron mediante HPLC en fase inversa como patrón interno. La concentración de fármaco en plasma de cada muestra se calculó mediante un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados (no pesado) de la relación de áreas de picos (compuesto original/patrón interno) de los patrones de plasma enriquecido frente a la concentración. La $C_{m\acute{a}x}$ se leyó directamente a partir de los datos de concentración en plasma observada frente al tiempo, y el área bajo la curva de plasma frente al tiempo se calculó al utilizar la regla trapezoidal lineal a lo largo de un intervalo de dosificación de una sola hora. Los compuestos representativos de la presente invención
30 mostraban un área bajo la curva (ABC) aproximadamente igual o mayor en comparación con el compuesto original. La codosificación de profármacos representativos de lopinavir con ritonavir en ratas y perros mostraba niveles en plasma aproximadamente iguales o superiores que los producidos al dosificar lopinavir/ritonavir ambos como compuestos originales.

Los profármacos representativos de lopinavir también se dosificaron con profármacos representativos de ritonavir.
35 Todas las combinaciones se dosificaron en 5 equivalentes mg/kg de cada profármaco. Los profármacos se combinaron como sólidos en una sola cápsula para dosificar en perros. Tales combinaciones proporcionaban un ABC de lopinavir aproximadamente igual o superior que las producidas al dosificar lopinavir/ritonavir ambos como compuestos originales.

Métodos sintéticos

40 Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, THF es tetrahidrofurano, NMMO es N-óxido de 4-metilmorfolina, HOBT es hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, DCC es 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDAC es hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DMAP es 4-(dimetilamino)piridina y EtOAc es acetato de etilo.

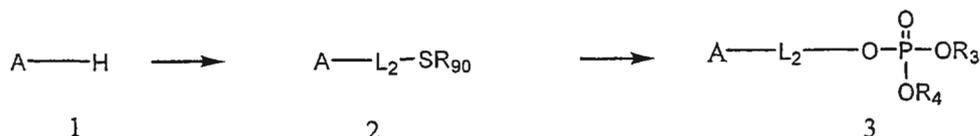
Los compuestos y los procedimientos de la presente invención se entenderán mejor con relación a los siguientes
45 esquema sintéticos que ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos de la invención. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos de la bibliografía bien establecidos conocidos por los expertos normales en la técnica. Los grupos A, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₄, M_a, M_b, q y t son como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario posteriormente.

Esta invención pretende abarcar compuestos que tienen la fórmula (I), (II) o (III), cuando se preparan mediante
50 procedimiento sintéticos o mediante procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procedimientos metabólicos incluye las que se produce en el cuerpo de un ser humano o un animal (in vivo) o procedimientos que se producen in vitro.

Los compuestos de la invención se pueden preparar según los métodos descritos en los Esquemas 1-4 que se muestran a continuación.

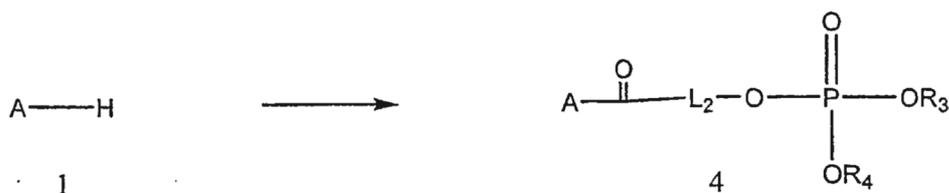
55

Esquema 1



Lopinavir o ritonavir de fórmula (1) se pueden convertir en alquil-tioalquil-éteres de fórmula (2) en donde R_{90} es alquilo, mediante una reacción con un sulfuro de alquilo que tiene la fórmula $\text{H}-\text{L}_2-\text{SR}_{90}$, en donde L_2 es CR_1R_2 , un agente oxidante, y con o sin una base. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 50°C . Ejemplos de sulfuros de alquilo incluyen, pero no se limitan a, sulfuro de metilo, sulfuro de etilo, sulfuro de butilo y sulfuro de t-butilmetilo. Ejemplos de agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxido de benzoílo, N-clorosuccinimida y N-cloro-N-metilacetamida. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, morfolina y 1-metilimidazol. Alternativamente, los tioéteres de fórmula (2) se pueden preparar a partir de un alquilsulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, y un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético en un disolvente tal como acetonitrilo, ácido acético o dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C . El compuesto (2) también se puede preparar mediante el tratamiento de lopinavir o ritonavir con un alquilsulfuro de haloalquilo que tiene la fórmula $\text{XL}_2\text{SR}_{90}$, en donde X es Cl, Br, F o I, y L_2 es $(\text{CR}_1\text{R}_2)_m$, en presencia de una base en un disolvente o en presencia de una sal de plata tal como AgNO_3 . Un ejemplo de un alquilsulfuro de haloalquilo adecuado incluye, pero no se limita a, metilsulfuro de clorometilo. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidruros metálicos (por ejemplo hidruro sódico y similares), bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica y bis(trimetilsilil)amida potásica. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o éter dietílico a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Los compuestos que tienen la fórmula (2) se pueden hacer reaccionar con ácido fosfórico para proporcionar compuestos de fórmula (3) en donde R_3 y R_4 son hidrógeno, o con el correspondiente diéster o monoéster del ácido fosfórico para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en donde uno o ambos de R_3 y R_4 son alquilo o bencilo y en donde R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferente. La reacción se realiza generalmente al poner en contacto compuestos de fórmula (2), el reactivo 1, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente. Ejemplos de reactivos 1 incluyen, pero no se limitan a, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, triflato de yodonio-dicolidina, yoduro de metilo, AgNO_3 y cloruro de trimetilsililo. Ejemplos de agentes deshidratantes incluyen, pero no se limitan a, tamices moleculares, sulfato magnésico, Na_2SO_4 y K_2CO_3 . La reacción se puede realizar en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetato de etilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente temperatura ambiente.

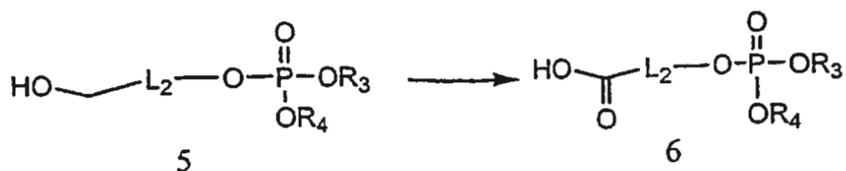
Esquema 2



Lopinavir o ritonavir de fórmula A-H se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico que tiene la fórmula (6) en presencia de un reactivo de acoplamiento, en ausencia o presencia de una base, para proporcionar compuestos de fórmula (4) en donde L_2 es $(\text{CR}_1\text{R}_2)_m$. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDAC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio (PyBOP), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), con o sin la adición de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o N-hidroxisuccinimida. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Alternativamente, los compuestos de fórmula (4) se pueden obtener mediante (a) tratamiento de los ácidos carboxílicos con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida o con cloruro de tionilo y (b) haciendo reaccionar el producto de la etapa (a) con lopinavir o ritonavir en presencia de una base en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Ejemplos de bases adecuadas para la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Los compuestos de fórmula (4) en donde R_3 y R_4 son bencilo se pueden convertir en compuestos de fórmula (4) en donde R_3 y R_4 son H mediante reacción con hidrógeno gaseoso utilizando catalizadores tales como paladio sobre carbono (Pd/C), hidróxido de paladio sobre carbono o platino sobre carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o acetato de etilo, a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas y una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C . También es eficaz otro

procedimiento alternativo que emplea la utilización de reactivos tales como formiato amónico y Pd/C en metanol a temperatura de reflujo bajo una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón). Los compuestos de fórmula (4) en donde R₃ y R₄ son terc-butilo se pueden convertir en compuestos de fórmula (4) en donde R₃ y R₄ son H mediante la reacción con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula (4) en donde R₃ y R₄ son metilo se pueden transformar en compuestos de fórmula (4) en donde R₃ y R₄ son H mediante tratamiento con BBr₃, bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo.

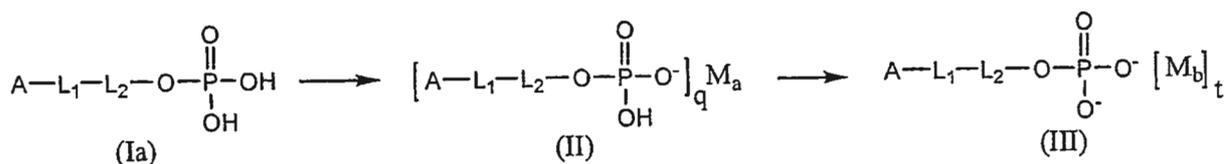
Esquema 3



Los ácidos carboxílicos de fórmula (6) se pueden preparar a partir de dioles de fórmula OH-CH₂(CR₁R₂)_m-OH. Los dioles se pueden obtener a partir de los diácidos correspondientes mediante la reacción del diácido con un agente reductor, en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a, éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. Ejemplos de los agentes reductores incluyen, pero no se limitan a, hidruro de litio y aluminio o borano. Los dioles que tienen la fórmula OH-CH₂(CR₁R₂)_m-OH se pueden convertir en triésteres de fosfato de fórmula (5) en donde L₂, R₃ y R₄ son como se definieron en la fórmula (I), al (a) hacer reaccionar el diol con una fosforamidita, tal como dietilfosforamidita de dibencilo o dietilfosforamidita de di-*t*-butilo, en presencia de 1*H*-tetrazol, en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, dicloroetano o diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, y (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con un agente oxidante tal como ácido *m*-cloroperbenzoico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dicloroetano o diclorometano, a una temperatura de aproximadamente -45°C a aproximadamente temperatura ambiente. Alternativamente, los dioles que tienen la fórmula OH-CH₂(CR₁R₂)_m-OH se pueden convertir en triésteres de fosfato de fórmula (5) al hacer reaccionar con un cloridofosfato de dialquilo, tal como cloridofosfato de dibencilo o cloridofosfato de di-*t*-butilo, en presencia de una base, en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidruros metálicos (por ejemplo hidruro sódico y similares), bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica y bis(trimetilsilil)amida potásica. Los ácidos (6) se pueden obtener a partir de (5) mediante la reacción con un agente oxidante en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Ejemplos de agentes oxidantes incluyen, pero no se limitan a, dicromato de piridinio, K₂MnO₄ o RuO₂/NaIO₄. Alternativamente, se puede emplear una oxidación en dos etapas mediante la oxidación de (5) en primer lugar en el correspondiente aldehído utilizando una condición de oxidación de Swern; clorocromato de piridinio, perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) o peryodinano de Dess-Martin, seguido por la oxidación de los aldehídos correspondientes en los ácidos utilizando NaClO₂.

Los ácidos de fórmula (6) también se pueden preparar al (a) monosililar dioles de fórmula OH-CH₂(CR₁R₂)_m-OH al hacer reaccionar el diol con un reactivo de sililación en presencia de una base tal como imidazol o trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, (b) hacer reaccionar los productos de la etapa (a) con una fosforamidita tal como, pero no limitada a, dietilfosforamidita de dibencilo o dietilfosforamidita de di-*t*-butilo, en presencia de 1*H*-tetrazol, seguido por oxidación con un agente oxidante tal como ácido *m*-cloroperbenzoico, o alternativamente mediante la reacción de los productos de la etapa (a) con un cloridofosfato de dialquilo, tal como cloridofosfato de dibencilo o cloridofosfato de di-*t*-butilo, en presencia de una base, según se describió en el párrafo precedente, y (c) desililación del producto de la etapa (b) con un agente de desililación en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Ejemplos de los agentes de sililación incluyen, pero no se limitan a, cloruro de terc-butildimetilsililo (TBSCl), cloruro de terc-butildifenilsililo (TBDPSCI) o cloruro de trietilsililo (TESCI). Ejemplos de los agentes de desililación incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF) y HF. La etapa (b) se puede realizar utilizando las condiciones para la transformación de los dioles en compuestos de fórmula (5) según se describió en el párrafo precedente.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden convertir en sales de fórmula (II) o (III) al hacer reaccionar con aproximadamente uno o dos equivalentes de una variedad de bases inorgánicas y orgánicas, bien in situ o bien

después del aislamiento del compuesto de fórmula (Ia) a partir de las mezclas de reacción del esquema 1 o 2. Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener a través de una reacción en una etapa o por etapas a partir de compuestos de fórmula (Ia). La reacción se puede realizar en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 70°C durante de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas. Con la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

La presente invención se describirá ahora con relación a ciertas realizaciones preferidas que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen el propósito de ilustrar ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención fueron nombrados mediante ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les nombró de acuerdo con la nomenclatura de ACD.

Ejemplos

Ejemplo 1

$N^1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-5-fenil-4-(((1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil)amino)pentil)-N^2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)(metil)amino)carbonil)-L-valinamida$

La síntesis del compuesto del epígrafe se describe en el Ejemplo 1U del documento US 5541206.

Ejemplo 2

$N^1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[(fosfonatooxi)metoxi]-4-(((1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil)amino)pentil)-N^2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)(metil)amino)carbonil)-L-valinamida disódica$

Ejemplo 2A

$N^1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[(metiltio)metoxi]-5-fenil-4-(((1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil)amino)pentil)-N^2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)(metil)amino)carbonil)-L-valinamida$

Se añadió peróxido de benzoílo (6,7 g) en cuatro porciones durante 20 minutos a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (5,0 g, 6,9 mmol) y sulfuro de metilo (4,1 ml) en acetonitrilo (35 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 33-100% en cloroformo para dar el compuesto del epígrafe (4,56 g, 84% de rendimiento).

Ejemplo 2B

$N^1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[(fosfonatooxi)metoxi]-4-(((1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil)amino)pentil)-N^2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)(metil)amino)carbonil)-L-valinamida disódica$

Se añadió N-yodosuccinimida (2,0 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 2A (4,56 g, 5,8 mmol), ácido fosfórico (4,0 g) y tamices moleculares (4Å, 18 g) en THF (60 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con metanol. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ 1 M hasta que era transparente, se ajustó hasta pH 10 mediante la adición de Na₂CO₃ y el precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-100% en agua para dar el compuesto del epígrafe (2,64 g, 52% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,81 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,46-4,64 (m, 2H), 4,95 (dd, J=5,3, 10,5 Hz, 1H), 5,10 (q, J=12,5 Hz, 2H), 5,10-5,15 (m, 1H), 7,07-7,21 (m, 11H), 7,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 3

$(2S)-N-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida$

La síntesis del compuesto del epígrafe se describe en el Ejemplo 2 del documento US 5914332.

Ejemplo 4

[[[(1S,3S)-1-((1S)-1-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-2-feniletil]-3-[[[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanilo]amino]-4-fenilbutil]oxi]metilfosfato disódico

Ejemplo 4A

5 (2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-[(metiltio)metoxil-5-fenilpentil]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida

Método A

10 Se añadió anhídrido acético (23 ml) a una solución del compuesto del Ejemplo 3 (3,0 g, 4,8 mmol), DMSO (18 ml) y ácido acético (3,6 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con hielo y se añadió Na₂CO₃ al 10% para ajustar el pH hasta 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto, que se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25-100% en diclorometano para dar el compuesto del epígrafe (2,1 g, 64% de rendimiento).

Método B

15 El Ejemplo 3 (50,4 g, 0,080 mol), 85 ml de DMSO (15 equivalentes), 75 ml de anhídrido acético (10 equivalentes), 135 ml de ácido acético (30 equivalentes) se mezclaron a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días. La reacción se extinguió con 1500 ml de Na₂CO₃ acuoso al 17% preenfriado hasta 0°C. La mezcla se extrajo con 1400 ml de acetato de etilo y a continuación con 500 ml de acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 700 ml de Na₂CO₃ al 10%, 600 ml de agua x 3 y 500 ml de salmuera saturada, secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se capturó con heptanos para dar 56,4 g del compuesto del epígrafe como una espuma blanca.

Ejemplo 4B

[[[(1S,3S)-1-((1S)-1-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-2-feniletil]-3-[[[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanilo]amino]-4-fenilbutil]oxi]metilfosfato disódico

Método A

25 Se añadió N-yodosuccinimida (1,13 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 4A (1,73 g, 2,5 mmol), ácido fosfórico (1,23 g) y tamices moleculares (4Å, 8,6 g) en THF (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de celita. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ 1 M hasta que era transparente, y se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de Na₂CO₃ al 10%. Los sólidos se retiraron mediante filtración a través de celita y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con metanol al 0-100% en agua para dar el compuesto del epígrafe (1,19 g, 60% de rendimiento).

35 ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,84 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,54-1,77 (m, 3H), 1,98-2,19 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,04-3,23 (m, 4H), 3,80 (dd, J=3,4, 10,3 Hz, 1H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,33 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,71 (dd, J=4,0, 10,6 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=5,5, 8,1 Hz, 1H), 5,15 (dd, J=5,5, 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,08-7,25 (m, 8H), 7,31-7,33 (m, 2H).

Método B

40 Se disolvieron 30,7 g del Ejemplo 4A bruto (89% de pureza, 0,0396 mol) en 275 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno. Se añadió a la solución cristal de ácido fosfórico (37 g, 0,378 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se enfrió hasta 5°C. Se añadió N-yodosuccinimida (14 g, 0,0622 mol) y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. La reacción se extinguió con 20 ml de metanol. La mezcla se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado hasta pH 4-5. Se añadieron 13 ml de Na₂S₂O₅ acuoso saturado para eliminar el color rojizo-pardo. Se añadió agua (95 ml) y la mezcla se extrajo con 1 litro de acetato de etilo y a continuación se reextrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (250 g x 3). Se añadieron a la capa orgánica 290 g de Na₂CO₃ acuoso saturado, 1200 ml de heptanos y 120 ml de agua con mezcladura. La capa acuosa se separó. Se añadieron a la capa acuosa 50 ml de agua y la solución se lavó con 360 ml de acetato de etilo/heptanos (1:1) para eliminar impurezas. La capa acuosa se trató con 110 g de NaCl y se extrajo con 1100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 250 g de salmuera saturada y a continuación se extrajo con 300 ml de agua. La capa acuosa se trató con 0,5 g de Na₂CO₃, 55 g de NaCl y a continuación se extrajo con 1500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 400 ml de acetato de etilo a 70°C, se filtró, se concentró y se capturó con heptanos para dar un sólido blanco. El producto sólido se secó bajo vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 5

N¹-[(1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[[(1,3-tiazol-5-ilmeto)carbonil]amino]pentil]-N²-[[[(2-

isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Ejemplo 5A

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-(etiltio)etoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida

- 5 Se añadió peróxido de benzoílo (0,84 g) en tres porciones durante 3 horas a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (0,50 g, 0,69 mmol) y sulfuro de etilo (1,9 ml) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na_2CO_3 al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en cloroformo para dar el compuesto del epígrafe (0,42 g, 75% de rendimiento).

10 Ejemplo 5B

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

- 15 Se añadió N-yodosuccinimida (0,084 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 5A (0,15 g, 0,19 mmol), tamices moleculares (4Å, 0,60 g) y ácido fosfórico (0,090 g) en DMF (4,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celita, lavando con metanol. El filtrado se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de Na_2CO_3 al 10% y se trató con $Na_2S_2O_3$ 1 M hasta que era transparente. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con C18, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-100% en agua para dar el compuesto del epígrafe (0,080 g, 48% de rendimiento).
 20 1H NMR (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 0,84-0,99 (m, 6H), 1,33-1,39 (m, 9H), 1,44-1,71 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 1,5H), 2,20-2,35 (m, 0,5H), 2,55-2,97 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 0,5H), 3,90-4,02 (m, 1,5H), 4,07-4,16 (m, 1,5H), 4,21-4,31 (m, 0,5H), 4,42-4,63 (m, 2H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,07-5,12 (m, 1H), 5,31-5,38 (m, 0,5H), 5,42-5,48 (m, 0,5H), 6,94-7,25 (m, 11H), 7,65-7,73 (m, 1H), 8,90-8,92 (m, 1H).

Ejemplo 6

- 25 1-(((1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil)-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil)oxi]etilfosfato disódico

Ejemplo 6A

(2S)-N-((1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-3-[1-(etiltio)etoxi]-5-fenilpentil]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanamida

Método A

- 30 Se añadió peróxido de benzoílo (1,16 g) en tres porciones a lo largo de 3 horas a una solución del compuesto del Ejemplo 3 (0,50 g, 0,80 mmol) y sulfuro de etilo (2,1 ml) en acetonitrilo (6 ml) a 0°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na_2CO_3 al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en cloroformo para dar el compuesto del epígrafe (0,36 g, 61 % de rendimiento).

35 Método B

- 40 Una suspensión de N-clorosuccinimida (6,5 g, 48,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió hasta -10°C, seguido por la adición de sulfuro de dietilo (7,0 ml) y a continuación por la adición de una solución del Ejemplo 3 (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). A continuación, se añadió gota a gota una solución de trietilamina (9,0 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se agitó a -10°C durante 1,5 h. La reacción se extinguió con Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto (7,5 g).

Ejemplo 6B

1-(((1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil)-3-[(2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil)oxi]etilfosfato disódico

- 45 Se añadió N-yodosuccinimida (0,094 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 6A (0,15 g, 0,21 mmol), tamices moleculares (4Å, 0,60 g) y ácido fosfórico (0,082 g) en DMF (4,5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celita, lavando con metanol. El filtrado se trató con $Na_2S_2O_3$ 1 M hasta que era transparente, se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de Na_2CO_3 al 10%. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-100% en agua para dar el compuesto del epígrafe (0,066 g, 39% de rendimiento).
 50 1H NMR (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 0,85 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 1,45 (d, J=5,1 Hz, 1,5H), 1,46 (d, J=5,1 Hz, 1,5H), 1,50-1,74 (m, 3H), 1,88-1,98 (m, 0,5H), 2,09-2,25 (m, 1,5H), 2,09 (s, 3H),

2,13 (s, 3H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,85-3,19 (m, 6H), 3,92-4,03 (m, 2,5H), 4,16-4,21 (m, 0,5H), 4,23 (d, J=11,0 Hz, 0,5H), 4,35 (d, J=11,0 Hz, 0,5H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,63-4,70 (m, 1H), 5,39-5,50 (m, 1H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,07-7,30 (m, 10H).

Ejemplo 7

- 5 (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutilfosfato disódico

Ejemplo 7A

(1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutilfosfato de dibencilo

- 10 Una solución del compuesto del Ejemplo 3 (0,250 g, 0,40 mmol), dietilfosforamidita de dibencilo (0,28 ml) y 1H-tetrazol (0,14 g) en THF (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Se añadió diclorometano (4,0 ml) y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (0,089 g). Después de agitar durante 30 minutos a -45°C, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces Na₂CO₃ al 10% y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se
15 cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo al 33% en cloroformo y terminaba con metanol al 5% en acetato de etilo, para dar el compuesto del epígrafe (0,324 g, 90% de rendimiento).

Ejemplo 7B

- 20 (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutilfosfato disódico

Se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,100 g, 20% en peso de Pd) a una solución del producto del Ejemplo 7A (0,320 g, 0,36 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1,8 ml) y metanol (1,8 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó hasta 9 mediante la adición de solución de Na₂CO₃ al 10% y se purificó mediante cromatografía utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente que empezaba con agua y terminaba con metanol, para dar el compuesto del epígrafe (0,215 g, 79% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,55-1,77 (m, 3H), 2,03-2,23 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,71 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 4H), 3,94 (q, J=14,3 Hz, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,46 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,30-7,32 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 8

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-(fosfonatooxi)-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Ejemplo 8A

- 35 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida

- 40 Una solución del compuesto del Ejemplo 1 (6,0 g, 8,32 mmol), dietilfosforamidita de dibencilo (3,96 g) y 1H-tetrazol (2,63 g) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido por la adición gota a gota de una solución de ácido m-cloroperbenzoico (7,2 g) en diclorometano (100 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución al 10% de Na₂S₂O₃ (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₃ al 10% y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con metano al 2% en diclorometano que contenía NH₄OH al 0,05% para dar el compuesto del epígrafe (6,2 g, 76% de rendimiento),

Ejemplo 8B

- 45 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-(fosfonatooxi)-4-H(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

- 50 Se añadió bromuro de trimetilsililo (3,87 g) a través de una jeringa a una solución del producto del Ejemplo 8A (6,2 g, 6,32 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con agua (50 ml), seguido por evaporación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (C18), eluyendo con acetonitrilo al 20% en agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) y a continuación con acetonitrilo al 40% en agua (ácido trifluoroacético al 0,1%), para dar 1,21 g del ácido puro. La sal disódica se formó al tratar 1,21 g del ácido purificado en acetonitrilo (75 ml) con una solución de NaHCO₃ (0,254 g) en agua (50 ml). Después de agitar durante 15 minutos el disolvente se evaporó para dar el compuesto del epígrafe, ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,66 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,75 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,45-1,61 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 2H), 3,82 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,94-4,07 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 5,07 (d, J=12,9 Hz, 2H), 5,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 6,99-7,19 (m, 10H), 7,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

5 Ejemplo 9

3-(((1S,3S)-1-((1S)-1-((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil)amino)-4-fenilbutil)oxycarbonil]-2,2-dimetilpropilfosfato disódico

Ejemplo 9A

2,2-dimetilbutan-1,4-diol

- 10 Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (41 ml, 1 M) a una solución de ácido 2,2-dimetilsuccínico (2,0 g, 13,7 mmol) en THF (30 ml) a 0°C. Después de que la adición fuera completa, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2 ml), seguido por NaOH 3 M (3 ml) y a continuación agua (4 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter. El filtrado se repartió y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe (1,58 g).

Ejemplo 9B

4-hidroxi-2,2-dimetilbutilfosfato de dibencilo

- 20 Se añadió dietilfosforamidita de dibencilo (0,96 ml) a una solución del producto del Ejemplo 9A (0,80 g, 6,8 mmol) y 1H-tetrazol (0,190 g) en THF (7,0 ml) a 0°C y se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadió diclorometano (7,0 ml) a esta solución y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (1,3 g). La mezcla se agitó a -45°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Na₂CO₃ al 10% y la reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (0,396 g, 17%).

Ejemplo 9C

ácido 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-3,3-dimetilbutanoico

- 30 Se añadió dicromato de piridinio (2,3 g) a una solución del producto del Ejemplo 9B (0,396 g, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 48 horas. Se añadió ácido cítrico al 10% y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (0,334 g, 81 %).

Ejemplo 9D

- 35 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-3,3-dimetilbutanoato de (1S,3S)-1-((S)-1-((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil)amino)-4-fenilbutil

- 40 Se añadió EDAC (0,027 g) a una solución que contenía el compuesto del Ejemplo 3 (0,075 g, 0,12 mmol), el producto del Ejemplo 9C (0,056 g) y DMAP (0,017 g) en DMF (1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron producto adicional del Ejemplo 9C (0,056 g) y EDAC (0,027 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo al 33% en cloroformo y terminaba con metanol al 5% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (0,101 g, 84%).

Ejemplo 9E

- 45 3-(((1S,3S)-1-((1S)-1-((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil)amino)-4-fenilbutil)oxycarbonil]-2,2-dimetilpropilfosfato disódico

- 50 Se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,050 g, 20% en peso de Pd) a una solución del producto del Ejemplo 9D (0,095 g, 0,095 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,7 ml) y metanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 68 horas. La reacción se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó hasta 9 mediante la adición de solución de Na₂CO₃ al 10%, se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente de 0-100% de metanol en agua, para dar el compuesto del epígrafe (0,063 g, 77% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,83 (d,

J=6,6 Hz, 3H)) 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H)) 1,27-1,32 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,62-1,88 (m, 3H), 2,16 (s, 6H) 2,46-2,56 (m, 2H), 2,59 (dd, J=9,9) 13,6 Hz, 1H), 2,73-2,85 (m, 4H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 2H), 3,57 (d, J=4,0 Hz, 2H) 4,09-4,19 (m, 2H), 4,26 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 3H), 7,10-7,32 (m, 10H).

5 Ejemplo 10

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[[3,3-dimetil-4-(fosfonatooxi)butanoil]oxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Ejemplo 10A

4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilbutan-1-ol

10 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,02 g) a una solución del producto del Ejemplo 9A (0,80 g, 6,8 mmol) e imidazol (0,462 g) en THF (8,0 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con hexanos al 33% en cloroformo y terminaba con acetato de etilo al 25% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (1,153 g, 73%).

15

Ejemplo 10B

4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilbutilfosfato de di-terc-butilo

20 Se añadió dietilfosforamidita de di-t-butilo (1,02 g) a una solución del producto del Ejemplo 10A (0,630 g, 2,7 mmol) y 1H-tetrazol (0,568 g) en diclorometano (11,0 ml) a temperatura ambiente y la solución se dejó agitar durante 1 hora. La solución se enfrió hasta $-45^\circ C$, seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (1,33 g). Después de 1 hora a $-45^\circ C$, se añadió ácido m-cloroperbenzoico adicional (1,33 g) y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con Na_2CO_3 al 10% y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano, para dar el compuesto del epígrafe (0,441 g, 38%).

25

Ejemplo 10C

4-hidroxi-2,2-dimetilbutilfosfato de di-terc-butilo

30 Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 1,2 ml) a una solución del producto del Ejemplo 10B (0,435 g, 1,03 mmol) en THF (3,8 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 33% en hexano, para dar el compuesto del epígrafe (0,239 g, 75%).

30

Ejemplo 10D

ácido 4-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]-3,3-dimetilbutanoico

35 Se añadió dicromato de piridinio (1,71 g) a una solución del producto del Ejemplo 10C (0,235 g, 0,76 mmol) en DMF (7,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió ácido cítrico al 10% y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con cloroformo y terminaba con metanol al 5% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (0,144 g, 60%).

40

Ejemplo 10E

4-[(di-terc-butoxifosforil)oxi]-3,3-dimetilbutanoato de (1S,3S)-3-[(N-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valil)amino]-4-fenil-1-((1S)-2-fenil-1-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)etil)butilo

45 Se añadió EDAC (0,027 g) a una solución que contenía el compuesto del Ejemplo 1 (0,10 g, 0,14 mmol), el producto del Ejemplo 10D (0,045 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,017 g) en DMF (1,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Se añadieron producto adicional del Ejemplo 10D (0,045 g) y EDAC (0,027 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el concentrado se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo y terminaba con metanol al 5% en acetato de etilo, para dar el compuesto del epígrafe (0,115 g, 81% de rendimiento).

50

Ejemplo 10F

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[[3,3-dimetil-4-(fosfonatooxi)butanoil]oxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi)carbonil]amino]pentil)- N^2 -[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

5 Una solución del producto del Ejemplo 10E (0,112 g, 0,11 mmol) en una mezcla de diclorometano (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se evaporó y se añadieron metanol y agua. El pH se ajustó hasta 10 mediante la adición de solución de Na_2CO_3 al 10%, seguido por purificación mediante cromatografía utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente que empezaba con agua y terminaba con metanol, para dar el compuesto del epígrafe (0,068 g, 64% de rendimiento). 1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 0,82 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,57-1,80 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 2H), 2,59-2,74 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 3,57 (d, J=4,0 Hz, 2H), 3,98 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,32-4,43 (m, 2H), 4,50 (q, J=16,2 Hz, 2H), 4,85-5,01 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,01-7,21 (m, 11H), 7,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 11

15 3-[[[(1S,3S)-1-(1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino]-2-feniletil]-3-[[2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutil]oxicarbonil]-3,3-dimetilpropilfosfato disódico

Ejemplo 11A

4-hidroxi-3,3-dimetilbutilfosfato de dibencilo

20 Se añadió dietilfosforamidita de dibencilo (0,96 ml) a una solución del producto del Ejemplo 9A (0,80 g, 6,8 mmol) y 1H-tetrazol (0,190 g) en THF (7,0 ml) a 0°C, y se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadió diclorometano (7,0 ml) a esta solución y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido por la adición de ácido m-cloroperbenzoico (1,3 g). La mezcla se agitó a -45°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Na_2CO_3 al 10% y la reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo al 50% en cloroformo y terminaba con acetato de etilo, para dar el compuesto del epígrafe (0,922 g, 45%).

Ejemplo 11B

ácido 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutanoico

30 Se añadió dicromato de piridinio (5,5 g) a una solución del producto del Ejemplo 11A (0,922 g, 2,4 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió ácido cítrico al 10% y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con cloroformo y terminaba con metanol al 5% en cloroformo, para dar el compuesto del epígrafe (0,839 g, 88%).

Ejemplo 11C

35 4-cloro-3,3-dimetil-4-oxobutilfosfato de dibencilo

Se añadieron DMF (4 μ l) y una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 0,538 ml) a una solución del producto del Ejemplo 11B (0,211 g, 0,538 mmol) en diclorometano (1,35 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 45 minutos a 0°C. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 11D

40 4-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutanoato de (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil)-3-[[2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)butanoil]amino)-4-fenilbutilo

45 Se añadieron el producto del Ejemplo 3 (0,085 g, 0,134 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,066 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 11C (0,538 mmol) disuelto en diclorometano (1,0 ml) a 0°C, y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente que empezaba con diclorometano y terminaba con metanol al 5% en acetato de etilo, para dar el compuesto del epígrafe (0,075 g, 56%).

Ejemplo 11E

50 3-[[[(1S,3S)-1-(1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino]-2-feniletil]-3-[[2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutil]oxicarbonil]-3,3-dimetilpropilfosfato disódico

Se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,066 g, 20% en peso de Pd) a una solución del producto del Ejemplo 11D (0,066 g, 0,066 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 2,5 horas. La reacción se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó hasta 9 mediante la adición de solución de Na₂CO₃ al 10%, seguido por purificación mediante cromatografía utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente que empezaba con agua y terminaba con metanol, para dar el compuesto del epígrafe (0,039 g, 68% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 0,82 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,67-1,87 (m, 3H), 1,89-2,13 (m, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,59 (dd, J=10,3, 13,6 Hz, 1H), 2,71-2,89 (m, 4H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 2H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 5,06-5,10 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,10-7,31 (m, 10H).

Ejemplo 12

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Ejemplo 12A

15 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-(butiltio)butoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida

Se añadió peróxido de benzoílo (2,0 g) en tres porciones a lo largo de 3 horas a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (3,0 g, 4,2 mmol) y sulfuro de butilo (18 ml) en acetonitrilo (24 ml) a 0°C, y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió peróxido de benzoílo adicional (4,0 g) en dos porciones a lo largo de 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo al 50% en cloroformo y terminaba con acetato de etilo para dar el compuesto del epígrafe (2,43 g, 68% de rendimiento).

Ejemplo 12B

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Se añadió N-yodosuccinimida (0,406 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 12A (1,2 g, 1,4 mmol), tamices moleculares (4Å, 6,0 g) y ácido fosfórico (0,85 g) en DMF (28 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió Na₂CO₃ al 10% para ajustar el pH hasta 9 y la mezcla se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ 1 M hasta que era transparente, se diluyó con metanol y se filtró de nuevo. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC en una columna C18, eluyendo con un gradiente que empezaba con agua y terminaba con metanol, para dar el compuesto del epígrafe (0,605 g, 47% de rendimiento).

35 ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 0,88-0,98 (m, 9H), 1,33-1,36 (m, 6H), 1,44-2,24 (m, 7H), 2,56-2,85 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,90-4,03 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 0,5H), 4,29-4,39 (m, 0,5H), 4,46-4,65 (m, 2H), 4,93-5,02 (m, 1H), 5,08-5,14 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 6,97-7,25 (m, 11H), 7,65-7,74 (m, 1H), 8,91-8,92 (m, 1H).

Ejemplo 13

40 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

Ejemplo 13A

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[1-(isobutiltio)-2-metilpropoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida

45 Se añadió peróxido de benzoílo (2,0 g) en tres porciones a lo largo de 30 minutos a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1,0 g, 1,38 mmol) y sulfuro de diisobutilo (6,2 ml) en acetonitrilo (10 ml) a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente que empezaba con acetato de etilo/diclorometano al 0-100% para proporcionar el producto del epígrafe (0,890 g, 75% de rendimiento).

Ejemplo 13B

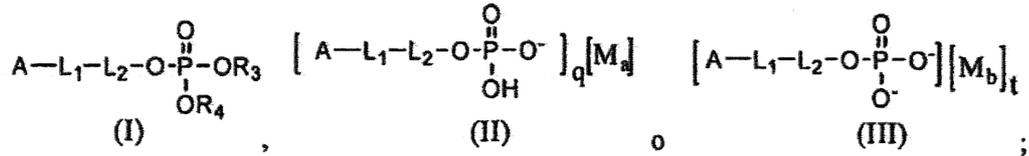
N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-[[[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil]-L-valinamida disódica

- 5 Se añadió N-yodosuccinimida (0,46 g) a una solución que contenía el producto del Ejemplo 13A (0,888 g, 1,03 mmol), tamices moleculares (4Å, 3,5 g) y ácido fosfórico (0,50 g) en DMF (20 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió Na₂CO₃ al 10% a la mezcla de reacción fría para ajustar el pH hasta 9, y la mezcla se diluyó con metanol, se trató con Na₂S₂O₃ 1 M hasta que era transparente y se filtró para eliminar los sólidos. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente que empezaba con agua y terminaba con metanol para dar el producto (0,49 g, 52% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,86-1,03 (m, 12H), 1,33-1,36 (m, 6H), 1,44-1,75 (m, 1H), 1,85-2,27 (m, 3H), 2,54-2,9 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 3,78-4,38 (m, 4H), 4,46-4,68 (m, 2H), 4,91-5,15 (m, 3H), 6,97-7,26 (m, 11H), 7,64-7,73 (m, 1H), 8,91-8,92 (m, 1H).
- 10 Lo precedente es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos divulgados. Variaciones y cambios que son obvios para un experto en la técnica pretenden estar dentro del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en donde:

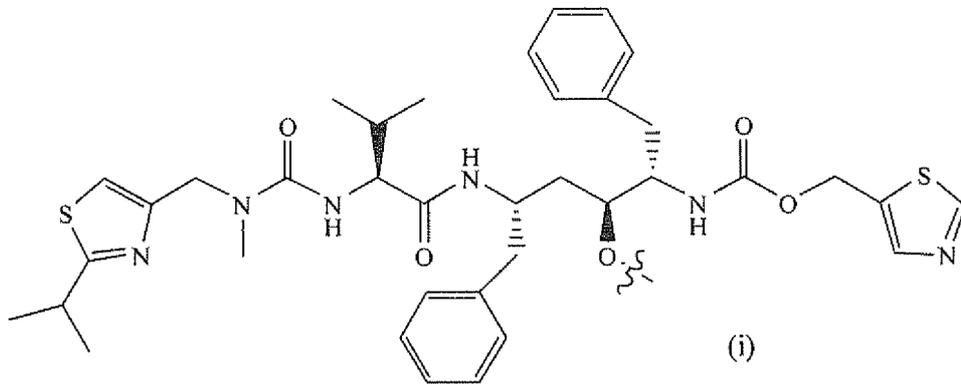
el compuesto corresponde en estructura a una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (I), (II) y (III):



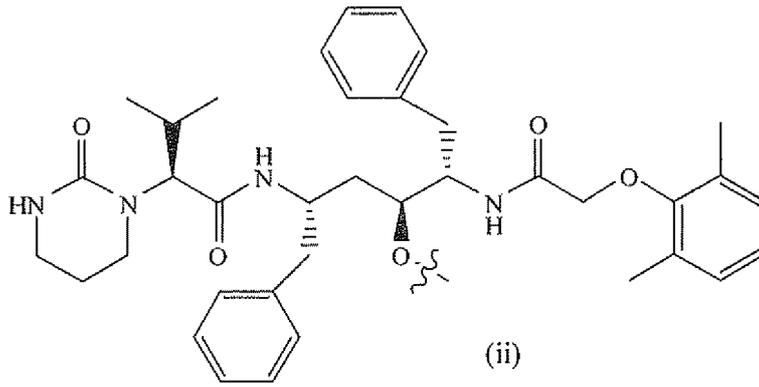
5

en cuanto a A, L₁, L₂, R₁, R₂ y m:

A se selecciona del grupo que consiste en:



y



;

L₁ es un enlace;

10 L₂ es -(CR₁R₂)_m;

m es 1;

R₁ en cada presencia es alquilo C₁-C₁₂; y

R₂ en cada presencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ y arilalquilo;

15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ y arilalquilo;

en cuanto a q, t, M_a y M_b:

q es 1 o 2;

t es 1 o 2;

M_a es M_1 o M_2 ; y

M_b es M_1 o M_2 ;

con tal de que:

cuando q sea 1, M_a sea M_1 ;

5 cuando q sea 2, M_a sea M_2 ;

cuando t sea 1, M_b sea M_2 ; y

cuando t sea 2, M_b sea M_1 ;

M_1 se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y $^+N(R_5)(R_6)(R_7)(R_8)$;

M_2 se selecciona del grupo que consiste en Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} y $^+N(R_9)(R_{10})(R_{11})(R_{12})$,

10 en cuanto a R_5 y R_6 :

R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo y $-C(=NH)NH_2$; y

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo y arilalquilo; o, alternativamente,

R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

15 R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

en cuanto a R_9 y R_{11} :

R_9 es $-alquil-N^+(Z_1)(Z_2)(Z_3)$; y

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o, alternativamente,

R_9 y R_{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperacina;

20 R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilalquilo;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

Z_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilalquilo.

25 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_2 es hidrógeno,

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_2 es alquilo C_1-C_{12} .

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

30 R_2 es hidrógeno,

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ .

35 5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_2 es alquilo C_1-C_{12} ,

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺.

5 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺.

10 7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino] carbonil}-L-valinamida cálcica;

15 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

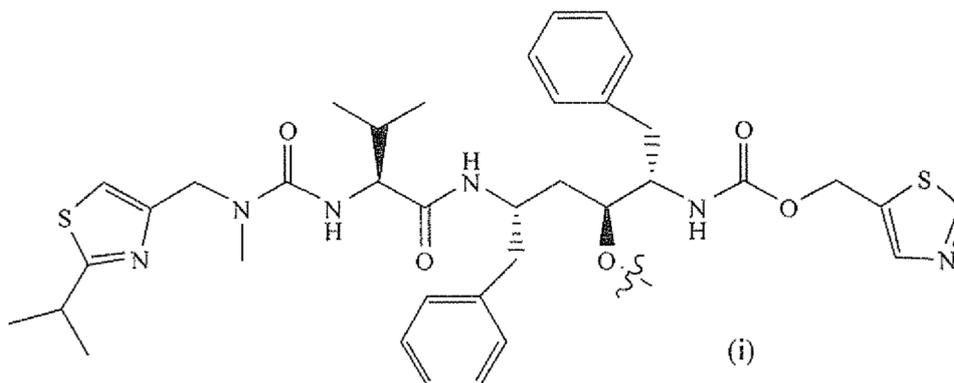
20 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

1-[[1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil]-3-[[2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-yl)butanoil]amino]-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato disódico; y

25 1-[[1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil]-3-[[2S)-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-yl)butanoil]amino]-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato cálcico.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde A es



9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde:

30 R₂ es hidrógeno.

10. El compuesto según la reivindicación 8, en donde:

R₂ es hidrógeno,

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b es Na^+ , K^+ o NH_4^+ .

5 11. El compuesto según la reivindicación 8, en donde:

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ .

10 12. El compuesto según la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N^1 -(1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino] carbonil}-L-valinamida cálcica;

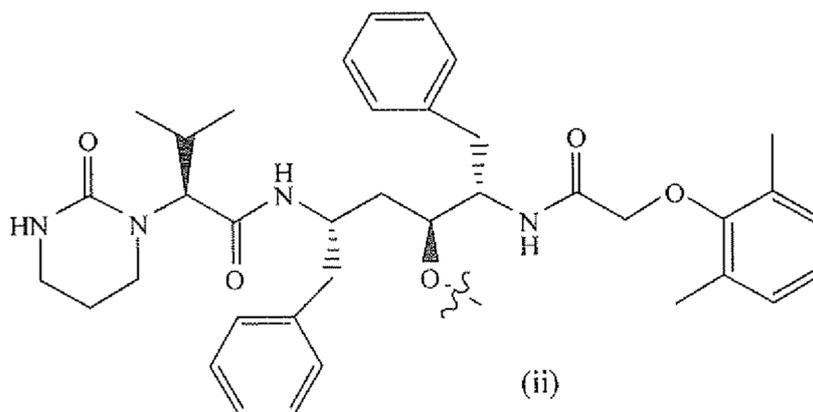
15 N^1 -(1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

20 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica; y

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino]pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en donde A es



25 14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

R_2 es hidrógeno.

15. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

R_2 es alquilo C_1 - C_{12} .

16. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

30 R_2 es alquilo C_1 - C_{12} ,

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ .

17. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

5 R_2 es hidrógeno,

q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ .

10 18. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

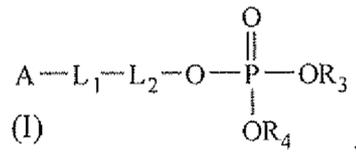
q es 1,

M_a se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ ,

t es 2, y

M_b se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ .

15 19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde:

L_1 es un enlace,

L_2 es $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_m$;

20 m es 1;

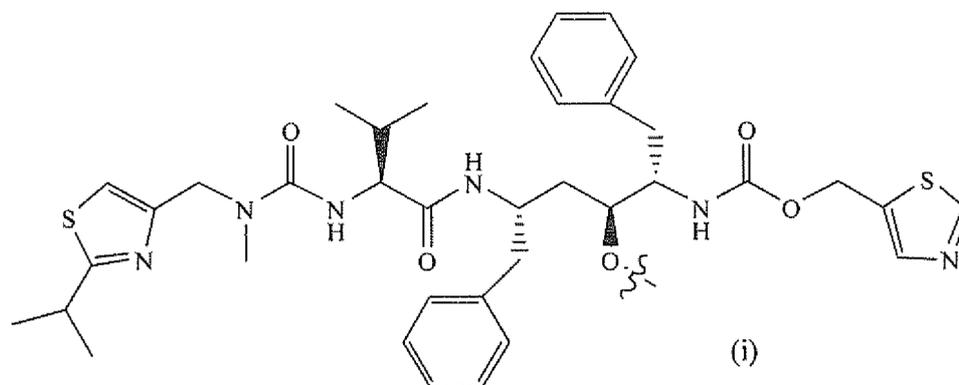
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$;

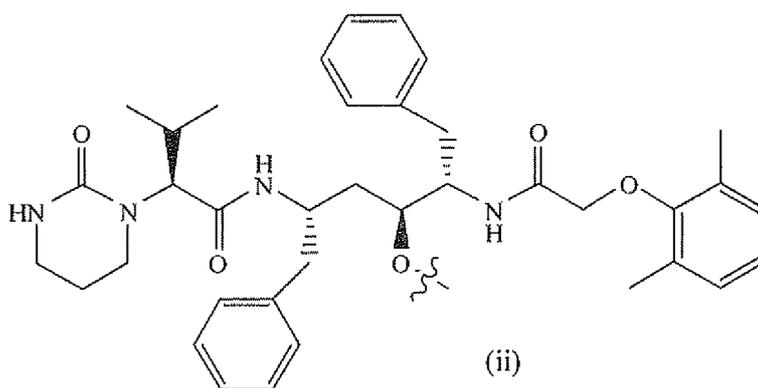
R_3 es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno, y

25 A se selecciona del grupo que consiste en:



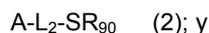
y



;

que comprende:

- 5 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula A-H, sulfuro de alquilo que tiene la fórmula H-L₂-SR₉₀ (en donde R₉₀ es alquilo) y un agente oxidante, y con o sin una base, en un disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula (2)

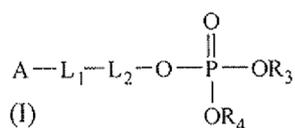


- (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (2), ácido fosfórico, reactivo 1 seleccionado del grupo que consiste en N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, triflato de yodonio-dicolidina, yoduro de metilo, AgNO₃ y cloruro de trimetilsililo, en un disolvente, y con o sin un agente deshidratante.

- 10 20. El procedimiento según la reivindicación 19, en donde en la etapa (a) el sulfuro de alquilo que tiene la fórmula H-L₂-SR₉₀ se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de metilo, sulfuro de etilo, sulfuro de butilo y sulfuro de diisobutilo.

21. El procedimiento según la reivindicación 19, en donde en la etapa (a) el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en peróxido de benzoílo, N-clorosuccinimida y N-cloro-N-metilacetamida.

- 15 22. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde:

L₁ es un enlace,

L₂ es -(CR₁R₂)_m;

- 20 m es 1;

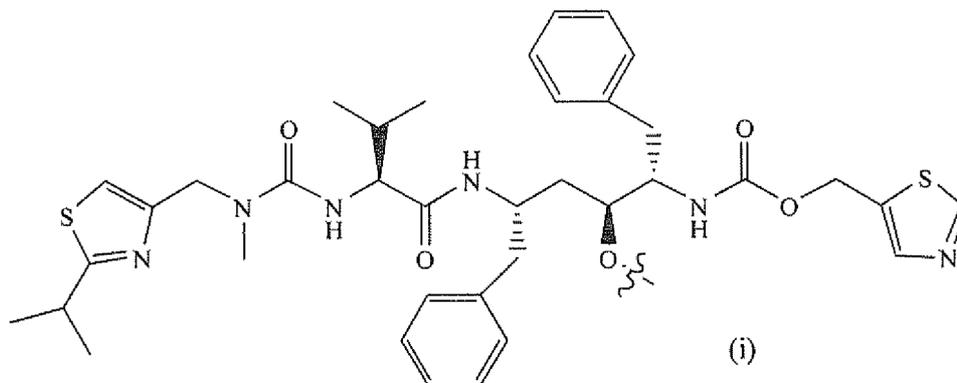
R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂;

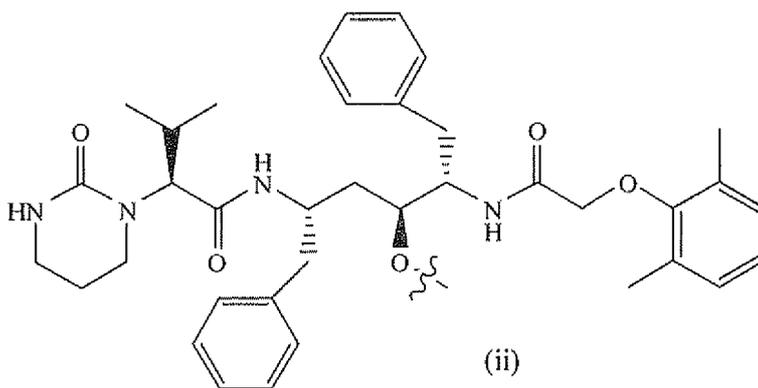
R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno; y

A se selecciona del grupo que consiste en:



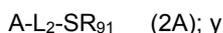
y



5

que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula A-H, dialquilsulfóxido que tiene la fórmula (R₉₁)₂SO (en donde R₉₁ es alquilo), un ácido y un anhídrido de ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula (2A),



10 (b) poner en contacto un compuesto de fórmula (2A), ácido fosfórico, reactivo 1 seleccionado del grupo que consiste en N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, triflato de yodonio-dicolidina, yoduro de metilo, AgNO₃ y cloruro de trimetilsililo, y con o sin un agente deshidratante, en un disolvente.

23. El procedimiento según la reivindicación 22, en donde en la etapa (a) el dialquilsulfóxido se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dietilsulfóxido y dibutilsulfóxido.

15 24. El procedimiento según la reivindicación 22, en donde en la etapa (a) el anhídrido de ácido se selecciona del grupo que consiste en anhídrido acético, anhídrido propiónico y anhídrido benzoico.

25. El procedimiento según la reivindicación 22, en donde en la etapa (a) el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y ácido y benzoico.

26. El procedimiento según la reivindicación 22, en donde:

20 en la etapa (a) el ácido es ácido acético, el anhídrido de ácido es anhídrido acético y el dialquilsulfóxido es dimetilsulfóxido; y

en la etapa (b) el reactivo 1 es N-yodosuccinimida.

27. Una composición farmacéutica que comprende:

25 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una combinación de compuestos de la reivindicación 1, y

un portador farmacéuticamente aceptable.

28. La composición farmacéutica según la reivindicación 27, en donde la composición comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

5 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino] carbonil}-L-valinamida cálcica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

10 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

15 N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

1-[[1-(1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil]-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato disódico; y

1-[[1-(1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil]-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino]-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato cálcico.

20 29. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27-28, en donde la composición comprende además uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH.

25 30. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en donde el segundo inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X.

30 31. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125.

35 32. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en donde el inhibidor de la entrada/fusión de VIH se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857.

33. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en donde el inhibidor de integrasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810.

34. La composición farmacéutica según la reivindicación 29, en donde el inhibidor de la gemación/maduración de VIH es PA-457.

40 35. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, para la utilización en la inhibición de la actividad de proteasa de VIH en un mamífero que necesite tal inhibición de VIH.

36. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, para la utilización en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que necesite tal tratamiento.

37. La composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde el mamífero es un ser humano.

45 38. Un compuesto o una combinación de compuestos según la reivindicación 1, para la utilización en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que necesite tal tratamiento.

39. El compuesto o la combinación de compuestos según la reivindicación 38, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N^1 -((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino)pentil)- N^2 -{[(2-

isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

5 N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -(1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

10 N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

1-(((1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil)-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato disódico; y

15 1-(((1S,3S)-1-((1S)-1-[[2,6-dimetilfenoxi]acetil]amino)-2-feniletil)-3-[[2S]-3-metil-2-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)butanoil]amino)-4-fenilbutil)oxi]etil fosfato cálcico.

40. El compuesto o la combinación de compuestos según las reivindicaciones 38-39, en donde el compuesto o la combinación de compuestos es para la coadministración con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH.

41. Una combinación de un compuesto según la reivindicación 8 y un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa, para la utilización en la mejora de la farmacocinética del fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que necesite tal mejora, en donde el fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa se selecciona del grupo que consiste en lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG 1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, SC-52151, BMS 186.318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227, ciclosporina, rapamicina, FK-565, FK-506, taxol, taxotere, capravirina, calanolida, sildenafil, vardenafil y tadalafil.

42. Una combinación de un compuesto según la reivindicación 8 y un fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa para la utilización en el incremento del nivel en sangre del fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa en un ser humano que necesite tal incremento, en donde el fármaco que es metabolizado por citocromo P450 monooxigenasa se selecciona del grupo que consiste en lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, SC-52151, BMS 186.318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227, ciclosporina, rapamicina, FK-565, FK-506, taxol, taxotere, capravirina, calanolida, sildenafil, vardenafil y tadalafil.

43. Un compuesto según la reivindicación 8, eficaz para inhibir citocromo P450 monooxigenasa, para preparar un medicamento para la utilización en la inhibición, el tratamiento o la profilaxis de sida o una infección por VIH en un ser humano que necesite tal inhibición, tratamiento o profilaxis.

40 44. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde el compuesto de la reivindicación 8 se selecciona del grupo que consiste en:

N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

45 N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)etoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino] carbonil}-L-valinamida cálcica;

50 N^1 -(((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)- N^2 -{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica;

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-5-fenil-3-[1-(fosfonatooxi)butoxi]-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica;

N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida disódica; y

5 N¹-((1S,3S,4S)-1-bencil-3-[2-metil-1-(fosfonatooxi)propoxi]-5-fenil-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetoxi]carbonil]amino}pentil)-N²-{[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil](metil)amino]carbonil}-L-valinamida cálcica.