

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 618**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2005** E 10178348 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** EP 2258376

54 Título: **Análogos de fosfonato de compuestos de inhibidores de VIH**

30 Prioridad:

27.07.2004 US 591811 P

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

23.07.2019

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

MARKEVITCH, DAVID Y.;
BOOJAMRA, CONSTANTINE G.;
LIN, KUEI-YING;
ZHANG, LIJUN;
MACKMAN, RICHARD L.;
PETRAKOVSKY, OLEG V. y
RAY, ADRIAN S.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 720 618 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

Análogos de fosfonato de compuestos de inhibidores de VIH

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere en general a compuestos con actividad antiviral y más específicamente con propiedades anti-VIH.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El SIDA es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Aunque los medicamentos dirigidos a los virus del VIH son de uso generalizado y han demostrado efectividad, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad. Los métodos de ensayo capaces de determinar la presencia, ausencia o cantidades de virus del VIH son de utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como para diagnosticar la presencia del VIH.

[0003] La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de inmunodeficiencia humana retrovirus tipo 1 (VIH-1), un miembro de la familia de lentivirus de primates (DeClercq E (1994) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 724: 438-456; Barre-Sinoussi F (1996) *Lancet*, 348: 31-35), es generalmente aceptado como el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Tarrago et al. *FASEB Journal* 1994, 8: 497-503). El SIDA es el resultado de la repetida replicación del VIH-1 y una disminución en la capacidad inmunológica, principalmente en una caída en el número de linfocitos CD4+. El virus maduro tiene un genoma de ARN de una sola hebra que codifica 15 proteínas (Frankel et al. (1998) *Annual Review of Biochemistry*, 67:1-25; Katz et al. (1994) *Annual Review of Biochemistry*, 63: 133- 173), incluidas tres enzimas clave: (i) proteasa (Prt) (von der Helm K (1996) *Biological Chemistry*, 377: 765-774); (ii) transcriptasa inversa (RT) (Hottiger et al. (1996) *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 377: 97-120), una enzima exclusiva de los retrovirus; y (iii) integrasa (Asante et al. (1999) *Advances in Virus Research* 52: 351-369; Wlodawer A (1999) *Advances in Virus Research* 52: 335-350; Esposito et al. (1999) *Advances in Virus Research* 52: 319-333). La proteasa es responsable del procesamiento de las poliproteínas precursoras virales, la integrasa es responsable de la integración de la forma de ADN de doble cadena del genoma viral en el ADN del huésped y la enzima clave en la replicación del genoma viral. En la replicación viral, la RT actúa como una ARN polimerasa dependiente tanto de ARN como de ADN, para convertir el genoma de ARN monocatenario en ADN bicatenario. Dado que la transcriptasa inversa (RT) codificada por el virus media las reacciones específicas durante la reproducción natural del virus, la inhibición de la RT del VIH es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento de la infección por VIH y enfermedades relacionadas.

[0004] El análisis de secuencia de los genomas completos de varios aislados de VIH infecciosos y no infecciosos ha arrojado una luz considerable sobre la composición del virus y los tipos de moléculas que son esenciales para su replicación y maduración en una especie infectiva. La proteasa del VIH es esencial para el procesamiento de los polipéptidos gag y gag-pol en proteínas virión maduras. L. Ratner, et al., *Nature*, 313: 277-284 (1985); LH Pearl y WR Taylor, *Nature*, 329: 351 (1987). El VIH exhibe la misma organización gag/pol/env que se observa en otros retrovirus. L. Ratner, et al., arriba; S. Wain-Hobson, et al., *Cell*, 40: 9-17 (1985); R. Sanchez-Pescador, et al., *Science*, 227: 484-492 (1985); y MA Muesing, et al., *Nature*, 313: 450-458 (1985).

[0005] Los fármacos aprobados en los Estados Unidos para la terapia del SIDA incluyen inhibidores de nucleósidos de RT (Smith et al. (1994) *Clinical Investigator*, 17: 226-243), inhibidores de proteasa e inhibidores de RT no nucleósidos (NNRTI), (Johnson et al. (2000) *Advances in Internal Medicine*, 45 (1-40); Porche DJ (1999) *Nursing Clinics of North America*, 34: 95-112).

[0006] Los inhibidores de la proteasa del VIH son útiles para limitar el establecimiento y la progresión de la infección mediante la administración terapéutica, así como en ensayos de diagnóstico para el VIH. Los medicamentos inhibidores de la proteasa aprobados por la FDA incluyen:

- saquinavir (Invirase®, Fortovase®, Hoffman-La Roche, EP-00432695 y EP-00432694)
- ritonavir (Norvir®, Abbott Laboratories)
- indinavir (Crixivan®, Merck & Co.)
- nelfinavir (Viracept®, Pfizer)
- amprenavir (Agenerase®, GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- lopinavir/ritonavir (Kaletra®, Abbott Laboratories)

[0007] Los fármacos inhibidores de la proteasa experimental incluyen:

- fosamprenavir (GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- tipranavir (Boehringer Ingelheim)

- atazanavir (Bristol-Myers Squibb).

[0008] Se ha demostrado que los nucleósidos D- y L-2'fluoro-2',3'-insaturados muestran actividades antivirales contra el VIH-1 (Zhou W (2004) Journal of Medicinal Chemistry 47 (13), 3399-3408.

[0009] Existe una necesidad de agentes terapéuticos anti-VIH, es decir, fármacos que tengan propiedades antivirales y farmacocinéticas mejoradas con mayor actividad contra el desarrollo de la resistencia al VIH, mejor biodisponibilidad oral, mayor potencia y vida media efectiva prolongada *in vivo*. Los nuevos antivirales contra el VIH deben ser activos contra las cepas de VIH mutantes, tener distintos perfiles de resistencia, menos efectos secundarios, horarios de dosificación menos complicados y actividad oral. En particular, existe la necesidad de un régimen de dosificación menos oneroso, como una píldora, una vez al día. Aunque los fármacos dirigidos a la RT del VIH se usan ampliamente y han demostrado efectividad, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad.

[0010] La terapia de combinación de antivirales contra el VIH ha demostrado ser altamente efectiva en la supresión de la replicación viral a niveles no cuantificables durante un período de tiempo sostenido. Además, la terapia de combinación con RT y otros inhibidores del VIH han mostrado efectos sinérgicos en la supresión de la replicación del VIH. Desafortunadamente, muchos pacientes actualmente fracasan en la terapia de combinación debido al desarrollo de resistencia farmacológica, el incumplimiento de regímenes de dosificación complicados, las interacciones farmacocinéticas, la toxicidad y la falta de potencia. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de la RT del VIH que sean sinérgicos en combinación con otros inhibidores del VIH.

[0011] La mejora de la administración de fármacos y otros agentes a las células y tejidos diana ha sido el foco de una investigación considerable durante muchos años. Aunque se han hecho muchos intentos para desarrollar métodos efectivos para importar moléculas biológicamente activas a las células, tanto *in vivo* como *in vitro*, ninguno ha demostrado ser completamente satisfactorio. La optimización de la asociación del fármaco inhibidor con su diana intracelular, mientras que minimiza la redistribución intercelular del fármaco, *p. ej.*, a las células vecinas, a menudo es difícil o ineficiente.

[0012] La mayoría de los agentes actualmente administrados a un paciente por vía parenteral no están dirigidos, lo que da como resultado el suministro sistémico del agente a las células y tejidos del cuerpo donde es innecesario y, a menudo, no deseable. Esto puede dar como resultado efectos secundarios adversos del medicamento y, a menudo, limita la dosis de un medicamento (*p. ej.*, agentes citotóxicos y otros medicamentos contra el cáncer o antivirales) que pueden administrarse. En comparación, aunque la administración oral de medicamentos se reconoce generalmente como un método de administración conveniente y económico, la administración oral puede resultar en (a) la captación del medicamento a través de las barreras celulares y tisulares, *p. ej.*, sangre/cerebro, epitelio, membrana celular, dando como resultado una distribución sistémica indeseable, o (b) residencia temporal del medicamento dentro del tracto gastrointestinal. En consecuencia, una diana principal ha sido desarrollar métodos para dirigir específicamente agentes a células y tejidos. Los beneficios de dicho tratamiento incluyen evitar los efectos fisiológicos generales de la administración inadecuada de dichos agentes a otras células y tejidos, como las células no infectadas. La orientación intracelular se puede lograr mediante métodos y composiciones que permiten la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de las células.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0013] La presente invención proporciona nuevos compuestos con actividad del VIH, es decir, nuevos inhibidores de la RT retroviral humana. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden inhibir la RT retroviral y, por lo tanto, inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un retrovirus humano, como el virus de inmunodeficiencia humana (cepas de VIH-1 o VIH-2) o los virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-I o HTLV-II) que dan como resultado la inmunodeficiencia adquirida. Síndrome (SIDA) y/o enfermedades relacionadas. La presente invención incluye nuevos compuestos inhibidores de fosfatato VIH RT y análogos de fosfonato de inhibidores de proteasa experimentales aprobados y conocidos. Los compuestos de la invención proporcionan opcionalmente acumulación celular como se expone a continuación.

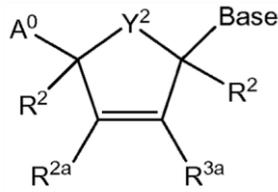
[0014] La presente invención se refiere en general a la acumulación o retención de compuestos terapéuticos dentro de las células. La invención está más particularmente relacionada con el logro de altas concentraciones de moléculas que contienen fosfonato en células infectadas por VIH. La orientación intracelular se puede lograr mediante métodos y composiciones que permiten la acumulación o retención de agentes biológicamente activos dentro de las células. Dicha orientación efectiva puede ser aplicable a una variedad de formulaciones y procedimientos terapéuticos.

[0015] Las composiciones de la invención incluyen nuevos compuestos de RT que tienen al menos un grupo fosfonato. La invención incluye todos los inhibidores de proteasa aprobados y experimentales conocidos con al menos un grupo fosfonato.

[0016] La divulgación se refiere en general a compuestos, incluidos enantiómeros de los mismos, de Fórmula 1A, o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5



10

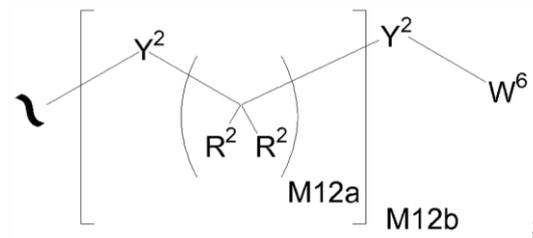
1A

en donde:

15

A⁰ es A¹, A² o A³;
A¹ es

20

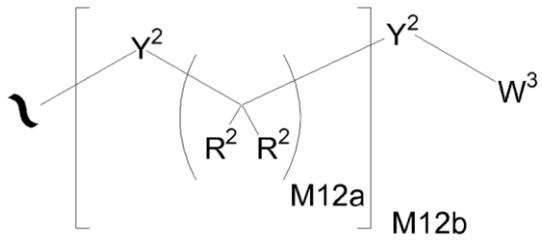


25

30

A² es

35

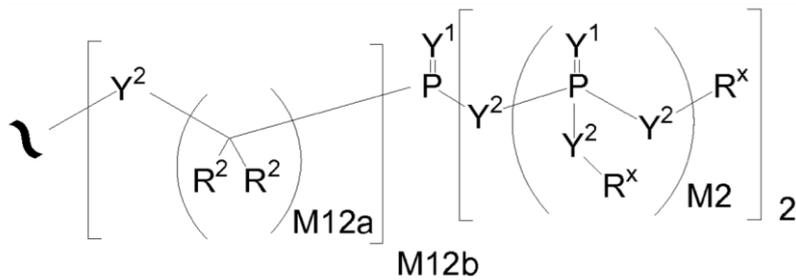


40

45

A³ es:

50



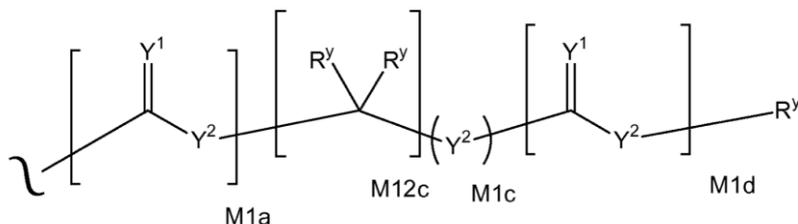
55

60

Y¹ es independientemente O, S, N (R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x) o N(N(R^x)(R^x));
Y² es independientemente un enlace, Y³, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, o -S(O)_{M2}-S(O)_{M2};
Y³ es O, S(O)_{M2}, S o C(R²)₂;
R^x es independientemente H, R¹, R², W³, un grupo protector o la fórmula:

65

5



10

en donde:

15

R^y es independientemente H, W^3 , R^2 o un grupo protector;

R^1 es independientemente H o alquilo de 1 a 18 átomos de carbono;

R^2 y R^{2a} son independientemente H, R^1 , R^3 o R^4 , en donde cada R^4 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^3 o, cuando se toman juntos en un átomo de carbono, dos grupos R^2 forman un anillo de 3 a 8 y el anillo puede ser sustituido con 0 a 3 grupos R^3 ;

20

R^3 es R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} o R^{3e} , siempre que cuando R^3 esté unido a un heteroátomo, entonces R^3 sea R^{3c} o R^{3d} ;

R^{3a} es R^{3e} , -CN, N_3 o -NO₂;

R^{3b} es (=Y¹);

25

R^{3c} es -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x, o -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R^{3d} es -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x o -C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R^{3e} es F, Cl, Br o I;

30

R^4 es un alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alqueno de 2 a 18 átomos de carbono, o alquino de 2 a 18 átomos de carbono;

R^5 es H o R^4 , en donde cada R^4 está sustituido con 0 a 3 grupos R^3 ;

W^3 es W^4 o W^5 ;

W^4 es R^5 , -C(Y¹) R^5 , -C(Y¹) W^5 , -SO_{M2} R^5 , o -SO_{M2} W^5 ;

W^5 es carbociclo o heterociclo en donde W^5 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^2 ;

35

W^6 es W^3 independientemente sustituido con 1, 2 o 3 grupos A^3 ;

M2 es 0, 1 o 2;

M12a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

M12b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

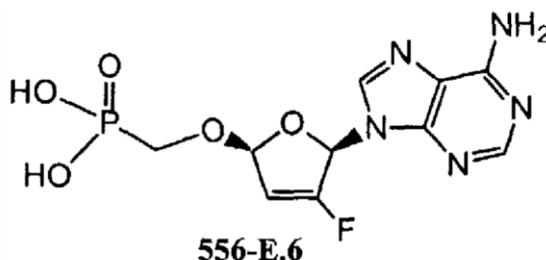
M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1; y

40

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

siempre que el compuesto de Fórmula 1A no sea de la estructura 556-E,6

45



50

o su diéster etílico.

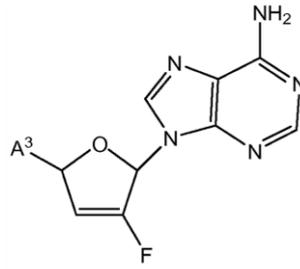
55

[0017] La invención proporciona específicamente compuestos, incluyendo enantiómeros de los mismos, de Fórmula 1J, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

60

65

5



II

10

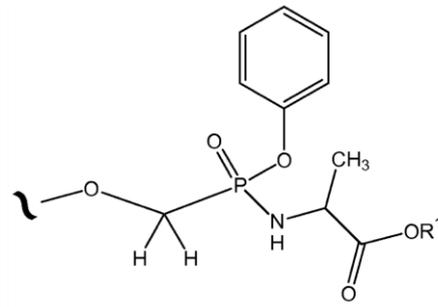
15

en donde:

A³ se selecciona de

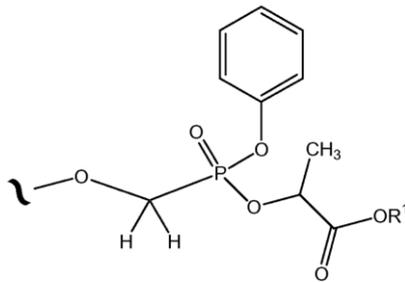
20

25



30

35

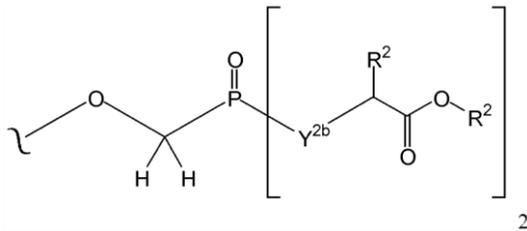


40

45

o

50



55

60

en donde

65

R¹ es independientemente H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2- metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2- pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, y 3,3-dimetil-2-butilo;

R² es H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-

2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2 -metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, y 3,3-dimetil-2-butilo; y Y^{2b} es O o N (R^2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

[0018] Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan.

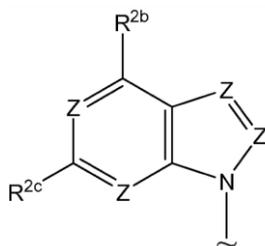
DEFINICIONES

[0019] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases, como se usan en este documento, tienen los siguientes significados:

Quando se usan los nombres comerciales en este documento, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y los ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

[0020] "Base" es un término de la técnica en los campos de nucleósidos y nucleótidos. Es frecuentemente abreviado como "B". En el contexto de la presente invención, "Base" o "B" significa, sin limitación, al menos aquellas bases conocidas por el experto en la materia o enseñadas en la técnica. Las definiciones ejemplares 1) a 10) a continuación son ilustrativas. Las "Bases" o "Bs" preferibles incluyen purinas, más preferiblemente purinas de 1) a 10) a continuación. Aún más preferiblemente, "Base" o "B" significa las purinas de 4) a 10) a continuación. Más preferiblemente, "Base" o "B" significa 10) a continuación.

[0021] En realizaciones de esta divulgación, la Base o B es un grupo que tiene la estructura (1) a continuación



en donde

R^{2c} es halo, NH_2 , R^{2b} o H;

R^{2b} es $-(R^9)_{m1}(X)m4(R^9)_{m2}(X)m5(R^9)_{m3}(N(R^{2c}))_{2n}$;

X independientemente es O o S;

$M1 - m3$ son independientemente 0-1;

$M4-m5$ son independientemente 0-1

n es 0-2;

R^9 es independientemente alquilo C_1-C_{15} no sustituido, alqueno C_2-C_{15} , arilalqueno C_6-C_{15} , arilalquinilo C_6-C_{15} , alqueno C_2-C_{15} , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_{15} , aralquilo C_5-C_{15} , heteroaralquilo C_6-C_{15} , arilo C_5-C_6 o heterocicloalquilo C_2-C_6 , o dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 de halo, alcoxi, alquilitio, nitro, OH, =O, haloalquilo, CN, R^{10} o N_3 ;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H,

alquilo C_1-C_{15} , alqueno C_2-C_{15} , arilalqueno C_6-C_{15} , arilalquinilo C_6-C_{15} , alqueno C_2-C_{15} , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aralquilo C_5-C_{15} , heteroaralquilo C_5-C_{15} , arilo C_1-C_{15} , $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$ y heterocicloalquilo C_2-C_6 , opcionalmente, ambos R^{10} de $N(R^{10})_2$ se unen junto con N para formar un heterociclo C_5-C_6 saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos N y opcionalmente un heteroátomo O o S adicional, y los grupos R^{10} anteriores que están sustituidos con 1 a 3 de halo, alcoxi, alquilo, nitro, OH, =O, haloalquilo, CN o N_3 ; y

Z es N o C(R3), siempre que el núcleo heterocíclico varíe de la purina en no más de dos Z.

[0022] Los grupos alquilo, alqueno y alqueno en la fórmula (1) son grupos normales, secundarios, terciarios o cíclicos.

[0023] Normalmente, n es 1, $m1$ es 0 o 1, R^9 es alquilo C_1-C_3 , R^{2b} es H, $m2-m5$ son todos 0; uno o dos grupos R^{10} no son H;

R^{10} es alquilo C_1-C_6 (incluyendo cicloalquilo C_3-C_6 , particularmente ciclopropilo); y un R^{10} es H. Si Z es C(R3) en las

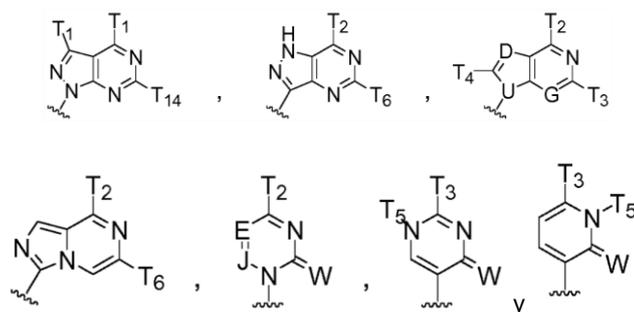
posiciones 5 y/o 7, R3 es halo, generalmente flúor.

[0024] Los compuestos de esta invención son notables en su capacidad para actuar eficazmente contra el VIH que soporta mutaciones de resistencia en el gen de la polimerasa, en particular, el VIH que es resistente a tenofovir, FTC y otros agentes anti-VIH.

1) B es una base de amina heterocíclica.

En la especificación "base de amina heterocíclica" se define como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico que comprende uno o más nitrógenos. Por ejemplo, B incluye los heterociclos naturales que se encuentran en los ácidos nucleicos, nucleótidos y nucleósidos, y análogos de los mismos.

B se selecciona del grupo que consiste en



en donde:

U, G y J son cada uno independientemente CH o N;

D es N, CH, C-CN, C-NO₂, alquilo C-C₁₋₃, C-NHCONH₂, C-CONT₁₁T₁₁, C-CSNT₁₁T₁₁, C-COOT₁₁, C-C(=NH)NH₂, C-hidroxi, alcoxi C-C₁₋₃, C-amino, alquilamino C-C₁₋₄, C-di(alquilo C₁₋₄)amino, C-halógeno, C-(1,3-oxazol-2-ilo), C-(1,3 tiazol)-2-ilo, o C-(imidazol-2-ilo); en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxi, carboxi y alcoxi C₁₋₃;

E es N o CT₅;

W es O o S;

T₁ es H, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₄, CF₃ o halógeno;

T₂ es H, OH, SH, NH₂, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, cicloalquilamino C₃₋₆, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o CF₃;

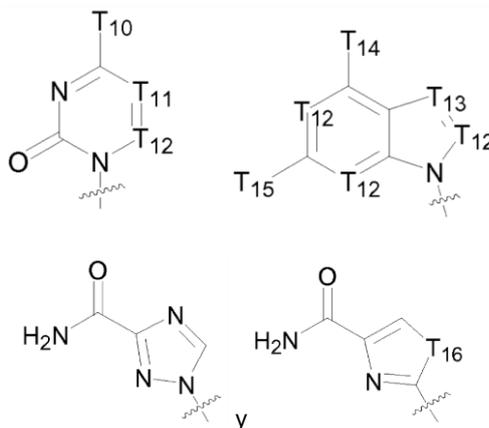
T₃ es H, amino, alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₆ o di(alquilo C₁₋₄) amino;

T₄ es H, halo, CN, carboxi, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, N₃, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilo C₁₋₄)₀₋₂aminometilo;

T₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₆; y

T₆ es H, CF₃, alquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₆ o di(alquilo C₁₋₄)amino;

3) B se selecciona de



en donde:

T₁₀ es H, OH, F, Cl, Br, I, OT₁₇, SH, ST₁₇, NH₂ o NHT₁₈;

T₁₁ es N, CF, CCl, CBr, Cl, CT₁₉, CST₁₉ o COT₁₉;

T₁₂ es N o CH;

T₁₃ es N, CH, CCN, CCF₃, CC≡CH o CC(O)NH₂

T₁₄ es H, OH, NH₂, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂C≡CH, SCH₂CH=CH₂, SC₃H₇, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CH₂CH₃), N(CH₂CH₃)₂, NH(CH₂C≡CH), NH(CH₂CH=CH₂), NH(C₃H₇) o halógeno (F, Cl, Br o I);

T₁₅ es H, OH, F, Cl, Br, I, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂C≡CH, SCH₂CH=CH₂, SC₃H₇, OT₁₇, NH₂ o NHT₁₈; y

T₁₆ es O, S o Se.

T₁₇ es alquilo C₁₋₆ (incluidos CH₃, CH₂CH₃, CH₂C≡CH, CH₂CH=CH₂ y C₃H₇);

T₁₈ es alquilo C₁₋₆ (incluidos CH₃, CH₂CH₃, CH₂C≡CH, CH₂CH=CH₂ y C₃H₇);

T₁₉ es H, alquilo C₁₋₉, alqueno C₂₋₉, alquino C₂₋₉ o aril-alquilo C₇₋₉ no sustituido o sustituido por OH, O, N, F, Cl, Br o I (incluidos CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, CH=CHBr, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F, CH₂C=CH, CH₂CH=CH₂, C₃H₇, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂OC₂H₅, CH₂OC=CH, CH₂OCH₂CH=CH₂, CH₂C₃H₇, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂OC₂H₅, CH₂CH₂OC=CH, CH₂CH₂OCH₂CH=CH₂, CH₂CH₂OC₃H₇;

4) B es adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, 7-deazaadenina, 7-deazaguanina, 7-deaza-8-azaguanina, 7-deaza-8-azaadenina, inosina, nebularina, nitropirrol, nitroindol, 2-aminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2,6-diaminopurina, hipoxantina, pseudouridina, pseudocitosina, pseudoisocitosina, 5-propinilcitosina, isoctosina, isoguanina, 7-deazaguanina, 2-tiopirimidina, 6-tioguanina, 4-tiotimina, 4-tiouracilo, O⁶-metilguanina, N⁶-metiladenina, O⁴-metiltimina, 5,6-dihidrotimina, 5,6-dihidrouracilo, 4-metilindol o pirazolo[3,4-d]pirimidina;

5) B es

hipoxantina,

inosina,

timina,

uracilo,

xantina,

un derivado 8-aza de 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, hipoxantina, inosina o xantina;

un derivado de 7-deaza-8-aza de adenina, guanina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, hipoxantina, inosina o xantina;

un derivado 1-deaza de 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, hipoxantina, inosina o xantina;

un derivado 7-deaza de 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, hipoxantina, inosina o xantina;

un derivado 3-deaza de 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, hipoxantina, inosina o xantina;

6-azacitosina;

5-fluorocitosina;

5-clorocitosina;

5-yodocitosina;

5-bromocitosina;

5-metilcitosina;

5-bromoviniluracilo;

5-fluorouracilo;

5-clorouracilo;

5-yodouracilo;

5-bromouracilo;

5-trifluorometiluracilo;

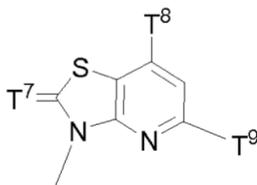
5-metoximetiluracilo;

5-etiniluracilo; o

5-propiniluracilo

6) B es un guanilo, 3-desazaguanilo, 1-desazaguanilo, 8-azaguanilo, 7-deazaguanilo, adenilo, 3-deszaadenilo, 1-dezazadenilo, 8-azaadenilo, 7-deszaadenilo, 2,6-diaminopurinilo, 2-aminopurinilo, 6-cloro-2-aminopurinilo 6-tio-2-aminopurinilo, citosinilo, 5-halocitosinilo o 5-(alquilo C₁-C₃) citosinilo.

7) B es



en donde T₇ y T₈ son cada uno independientemente O o S y T₉ es H, amino, hidroxilo, Cl o Br.

8) B es timina, adenina, uracilo, 5-halouracilo, 5-alquiluracilo, guanina, citosina, 5-halocitosina, 5-alquilcitosina o 2,6-diaminopurina.

9) B es guanina, citosina, uracilo o timina.

10) B es adenina.

10 **[0025]** La "biodisponibilidad" es el grado en que el agente farmacéuticamente activo está disponible para el tejido diana después de la introducción del agente en el cuerpo. El aumento de la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente activo puede proporcionar un tratamiento más eficiente y eficaz para los pacientes porque, para una dosis dada, habrá disponible más cantidad de agente farmacéuticamente activo en los sitios de tejido diana.

15 **[0026]** Los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos funcionales o restos dentro de una molécula que comprende un fósforo que es 1) está unido a un carbono, 2) está unido a un heteroátomo, 3) está unido a un enlace a un heteroátomo, y 4) unido por un enlace sencillo a otro heteroátomo, en el que cada heteroátomo puede ser igual o diferente. Los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" también incluyen grupos o restos funcionales que comprenden un fósforo en el mismo estado de oxidación que el fósforo descrito anteriormente, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto de profármaco que puede separarse de un compuesto de modo que el compuesto retenga un fósforo que tiene las características descritas anteriormente. Por ejemplo, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos funcionales de ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonamido y fosfonotioato. En una realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos o restos funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que es 1) unido a un carbono, 2) unido por doble enlace a un oxígeno, 3) se unen a un oxígeno y 4) se unen a otro oxígeno, así como a los grupos o restos funcionales que comprenden un resto de profármaco que puede separarse de un compuesto, de modo que el compuesto retiene un fósforo que tiene tales características. En otra realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen grupos o restos funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) unido a un carbono, 2) unido por doble enlace a un oxígeno, 3) con enlace simple a un oxígeno o nitrógeno, y 4) con enlace simple a otro oxígeno o nitrógeno, así como grupos o restos funcionales que comprenden un resto de profármaco que se puede separar de un compuesto para que el compuesto retenga un fósforo que tiene tales características.

35 **[0027]** El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Un profármaco es, por lo tanto, una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

40 **[0028]** El "resto profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármacos pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofilicidad para optimizar la administración de fármacos, la biodisponibilidad y la eficacia. Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

50 **[0029]** Los restos de profármacos ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo sensibles a la hidrólisis o lábiles -CH₂OC(=O)R⁹ y carbonatos de aciloximetilo -CH₂OC(=O)OR⁹ donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo C₆-C₂₀ o arilo C₆-C₂₀ sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó primero como una estrategia de profármaco para los ácidos carboxílicos y luego se aplicó a los fosfatos y fosfonatos de Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las patentes de EE.UU. números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, se usó el éster de aciloxialquilo para administrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster aciloxialquílico, el éster alcocarboniloxialquílico (carbonato), también puede aumentar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un ejemplo de éster de aciloximetilo es pivaloiloximetoxi, (POM)-CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC)-CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

65 **[0030]** El grupo fosfonato puede ser un resto profármaco de fosfonato. El resto profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como un grupo carbonato de pivaloiloximetilo (POC) o POM. Alternativamente, el resto profármaco puede ser sensible a la escisión potenciada enzimáticamente, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

[0031] Se ha informado que los ésteres arílicos de los grupos de fósforo, especialmente los ésteres fenílicos, aumentan la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Los ésteres fenílicos que contienen un éster carboxílico orto al fosfato también se han descrito (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115). Se informa que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfónico original. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto o para pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, *p. ej.*, esterasas, oxidasas, etc., que a su vez experimentan escisión en el enlace CO bencílico para generar el ácido fosfórico y el intermedio de quinona metida. Los ejemplos de esta clase de profármacos están descritos por Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721, Aún se han descrito otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier WO 91/19721). Se ha informado que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de fármacos fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilto en el que el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo o se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre que posteriormente se descompone en ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclico también se han descrito como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al., Patente de Estados Unidos N° 6.312.662).

[0032] "Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. Los grupos de protección química y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, *p. ej.*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas., *p. ej.*, hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofiliidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

[0033] Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o el secuestro enzimático. En esta función, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos previstos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más efectivamente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan ya sea *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los productos químicos intermedios, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, *p. ej.*, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

[0034] Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos de la invención también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (*p. ej.*, sodio), un alcalinotérreo (*p. ej.*, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

[0035] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden ser útiles, *p. ej.*, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

[0036] "Alquilo" es un hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Los grupos alquilo utilizados para la presente invención son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-Butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metilo-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-

dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

[0037] El "alqueno" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Los ejemplos incluyen, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

[0038] "Alquino" es un hidrocarburo C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. Los ejemplos incluyen, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH),

[0039] "Alquileo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de la misma o dos átomos de carbono diferentes de un alcano padre. Los radicales alquileo típicos incluyen metileno (-CH₂-) 1,2-etilo (-CH₂CH₂-) y 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

[0040] "Alqueni" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de la misma o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. Los radicales alqueni típicos incluyen 1,2-etileno (-CH=CH-).

[0041] "Alquini" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, ramificado o de cadena lineal o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de la misma o dos átomos de carbono diferentes de un alquino padre. Los radicales alquini típicos incluyen acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

[0042] "Ari" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Los grupos ari típicos incluyen radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno y bifenilo.

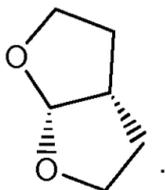
[0043] "Ari" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza con un radical ari. Los grupos aril típicos incluyen bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo y 2-naftofeniletan-1-ilo. El grupo aril comprende de 6 a 20 átomos de carbono, *p. ej.*, el resto alquilo, incluidos los grupos alcanilo, alqueno o alquino, del grupo aril alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto ari es de 5 a 14 átomos de carbono.

[0044] "Alquilo sustituido", "ari sustituido" y "aril alquilo sustituido" significan alquilo, ari y aril alquilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente que no sea hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, -X, -R, -O-, -OR-, -SR-, -S-, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR-P(=O)O₂RR -P(=O)(O)₂, -P(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(s)R, -C(O)OR, -C(O)O-, -C(s)OR, -C(O)SR, -C(s)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente -H, alquilo, ari, heterociclo, grupo protector o grupo profármaco. Los grupos alquileo, alqueni y alquini también pueden estar sustituidos de manera similar.

[0045] El "heterociclo" tal como se usa en el presente documento incluye, a modo de ejemplo, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (WA Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28, y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (*p. ej.*, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (*p. ej.*, O, N, o S).

[0046] Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazinilo, fenoxazinilo, ixocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolínilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-

tetrahidrofuranilo:



[0047] A modo de ejemplo, los heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

[0048] A modo de ejemplo, los heterociclos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

[0049] "Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como una bicicleta, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, *p. ej.*, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo.

[0050] "Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena o grupo de átomos que se une covalentemente a un grupo fosfonato a un fármaco. Los enlazadores incluyen porciones de los sustituyentes A¹ y A³, que incluyen restos tales como: unidades repetidas de alquiloxi (*p. ej.*, polietilenoxi, PEG, polimetoxi) y alquilamino (*p. ej.*, polietilenoamino, JeffamineTM); y éster diácido y amidas que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

[0051] El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la pareja de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles en su pareja de la imagen especular.

[0052] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

[0053] "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, *p. ej.*, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución, como la electroforesis y la cromatografía.

[0054] Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0055] El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección incluye prevenir la aparición de la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

[0056] Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en este documento generalmente siguen a SP Parker, Ed., McGraw-Hill Diccionarios de Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se

emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o 1 lo que significa que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se conoce como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

10 Grupos protectores

[0057] En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármacos y grupos protectores químicos.

15 **[0058]** Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan comúnmente, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo químico de protección "PG" dependerá de la química de la reacción que se va a proteger (*p. ej.*, ácido, básico, oxidativo), condiciones reductivas u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos de PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, el PG se usará para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por lo tanto, para prevenir reacciones secundarias o para facilitar la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determinado por el experto.

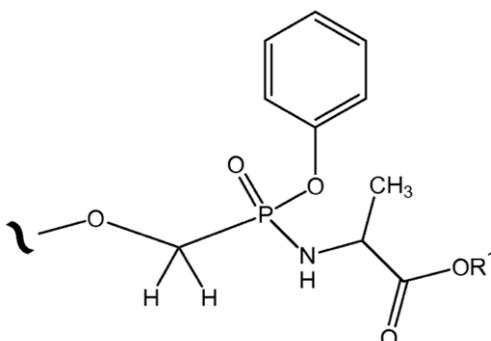
25 **[0059]** Se pueden proteger diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en este documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, que se describen a continuación.

35 **[0060]** Se describe un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0 -471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994) En particular, Capítulo 1, *Protecting Groups: An Overview*, páginas 1-20, Capítulo 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, páginas 21-94, Capítulo 3, *Diol Protecting Groups*, páginas 95-117, Capítulo 4, *Carboxyl Protecting Groups*, páginas 118-154, Capítulo 5, *Carbonyl Protecting Groups*, páginas 155-184. Para los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, consulte Greene como se describe a continuación. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo, ésteres, amidas e hidrazidas.

Realizaciones específicas de la invención

45 **[0061]** Los valores específicos descritos para radicales, sustituyentes y rangos, así como las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento, son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de rangos definidos.

50 **[0062]** En una realización específica de la invención, A³ es de la fórmula:

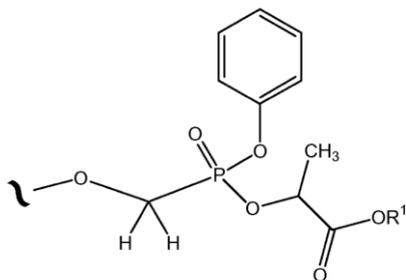


65

en donde

R¹ es independientemente H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo y 3,3-dimetilo-2-butilo.

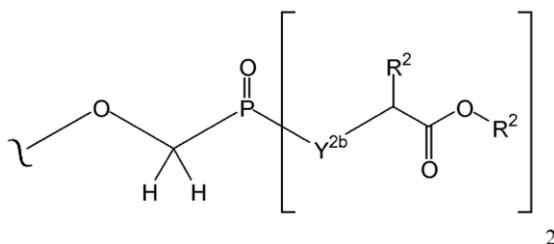
[0063] En otra realización específica de la invención, A³ es de la fórmula:



en donde

R¹ es independientemente H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo, y 3,3-dimetilo-2-butilo.

[0064] En otra realización específica de la invención, A³ es de la fórmula:

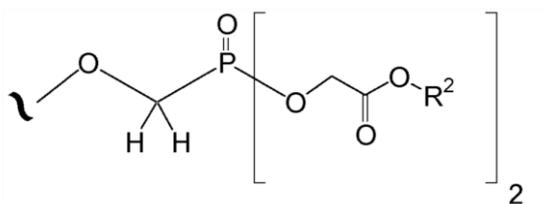


en donde

R₂ es H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo, y 3,3-dimetilo-2-butilo.

Y^{2b} es O o N(R₂).

[0065] En otra realización específica de la invención, A³ es de la fórmula:



en donde

R₂ es H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo, y 3,3-dimetilo-2-butilo.

Grupos de enlace y enlazadores

5 **[0066]** También se describen conjugados que comprenden un compuesto inhibidor del VIH que está unido opcionalmente a uno o más grupos fosfonato directamente (*p. ej.*, a través de un enlace covalente) o a través de un grupo de enlace (es decir, un enlazador). La naturaleza del enlazador no es crítica siempre que no interfiera con la capacidad del compuesto que contiene fosfonato para funcionar como un agente terapéutico. El fosfonato o el enlazador se pueden vincular al compuesto (*p. ej.*, un compuesto de fórmula A) en cualquier posición sintéticamente factible sobre el compuesto eliminando un hidrógeno o cualquier porción del compuesto para proporcionar una valencia abierta para la unión del fosfonato o el enlazador.

10 **[0067]** En una realización, el grupo de enlace o enlazador (que se puede designar como "L") puede incluir todo o una parte del grupo A⁰, A¹, A² o W³ descrito en el presente documento.

15 **[0068]** En otra realización de la invención, el grupo de enlace o enlazador tiene un peso molecular de aproximadamente 20 daltons a aproximadamente 400 daltons.

[0069] En otra realización, el grupo de enlace o enlazador tiene una longitud de aproximadamente 5 angstroms a aproximadamente 300 angstroms.

20 **[0070]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador separa la DROGA y un residuo P(=Y¹) en aproximadamente 5 angstroms a unos 200 angstroms, inclusive, en longitud.

25 **[0071]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es una cadena de hidrocarburo divalente, ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, que tiene de 2 a 25 átomos de carbono, en la que uno o más (*p. ej.*, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono se reemplaza opcionalmente por (-O-), y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en carbono con uno o más (*p. ej.*, 1, 2, 3 o 4) sustituyentes seleccionados de alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), carbonilo, alquiltio (C₁-C₆), azido, ciano, nitro, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi.

30 **[0072]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es de la fórmula WA en la que A es alquilo (C₁-C₂₄), alquínilo (C₂-C₂₄), alquínilo (C₂-C₂₄), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) o una combinación de los mismos, en donde W es -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)-, -C(=O)-, o un enlace directo; en donde cada R es independientemente H o alquilo (C₁-C₆).

35 **[0073]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es un radical divalente formado a partir de un péptido.

40 **[0074]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es un radical divalente formado a partir de un aminoácido.

[0075] En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es un radical divalente formado a partir de ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspártico, poli-L-histidina, poli-L-ornitina, poli-L-serina, poli-L-treonina, poli-L-tirosina, poli-L-leucina, poli-L-lisina-L-fenilalanina, poli-L-lisina o poli-L-lisina-L-tirosina.

45 **[0076]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es de la fórmula W-(CH₂)_n en la que n está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10; y W es -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -N(R)-, o un enlace directo; en donde cada R es independientemente H o alquilo (C₁-C₆).

50 **[0077]** En otra realización, el grupo de enlace o enlazador es metileno, etileno o propileno.

[0078] En otra realización, el grupo de enlace o enlazador está unido al grupo fosfonato a través de un átomo de carbono del enlazador.

Focalización intracelular

55 **[0079]** El grupo de fosfonato incorporado de los compuestos de la invención puede escindir *in vivo* en etapas después de que hayan alcanzado el sitio de acción deseado, es decir, dentro de una célula. Un mecanismo de acción dentro de una célula puede implicar una primera escisión, *p. ej.*, mediante esterasa, para proporcionar un intermedio "encerrado" cargado negativamente. La escisión de un grupo de ésteres terminales en un compuesto de la invención proporciona así un intermedio inestable que libera un intermedio "cargado" de carga negativa.

60 **[0080]** Después del paso dentro de una célula, la escisión enzimática intracelular o la modificación del compuesto de fosfonato o profármaco puede dar lugar a una acumulación intracelular del compuesto escindido o modificado mediante un mecanismo de "atrapamiento". El compuesto escindido o modificado puede ser "bloqueado" en la célula por un cambio significativo en la carga, la polaridad u otro cambio de propiedad física que disminuye la velocidad a la que el compuesto escindido o modificado puede salir de la célula, en relación con la velocidad a la que se entra

como profármaco de fosfonato. Otros mecanismos mediante los cuales se logra un efecto terapéutico pueden ser operativos también. Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolinasas, colinesterasas y fosfatasa.

[0081] A partir de lo anterior, será evidente que muchos fármacos diferentes pueden derivarse de acuerdo con la presente invención. Numerosos medicamentos de este tipo se mencionan específicamente aquí. Sin embargo, debe entenderse que la discusión de las familias de fármacos y sus miembros específicos para la derivación de acuerdo con esta invención no pretende ser exhaustiva, sino meramente ilustrativa.

Compuestos inhibidores del VIH

[0082] Los compuestos de la invención incluyen aquellos con actividad inhibidora del VIH. Los compuestos de la invención llevan un grupo fosfonato, que puede ser un resto profármaco.

[0083] El término "compuesto inhibidor del VIH" incluye aquellos compuestos que inhiben el VIH.

[0084] Típicamente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de aproximadamente 400 amu a aproximadamente 10.000 amu; en una realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5.000 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 2.500 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 1.000 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 800 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 600 amu; y en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 600 amu y un peso molecular de más de aproximadamente 400 amu.

[0085] Los compuestos de la invención también tienen típicamente un logD (polaridad) menor que aproximadamente 5. En una realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD menor que aproximadamente 4; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD menor que aproximadamente 3; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor que aproximadamente -5; en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor que aproximadamente -3; y en otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen un logD mayor que aproximadamente 0 y menor que aproximadamente 3,

[0086] Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos de la invención están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, en teoría, un gran número puede estar presente en cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x contiene un sustituyente R^y . R^y puede ser R^2 , que a su vez puede ser R^3 . Si se selecciona R^3 para que sea R^{3c} , entonces se puede seleccionar una segunda instancia de R^x . Un experto en la técnica de química médica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, por ejemplo y sin limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el objetivo deseado y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

[0087] A modo de ejemplo, W^3 , R^y y R^3 son todos sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada uno de estos puede ocurrir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 veces en una realización dada. Más típicamente, cada uno de estos puede ocurrir independientemente 12 o menos veces en una realización dada. Aún más típicamente, W^3 ocurrirá de 0 a 8 veces, R^y ocurrirá de 0 a 6 veces y R^3 ocurrirá de 0 a 10 veces en una realización dada. Aún más típicamente, W^3 ocurrirá de 0 a 6 veces, R^y ocurrirá de 0 a 4 veces y R^3 ocurrirá de 0 a 8 veces en una realización dada.

[0088] Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Un experto en la técnica de la química médica comprende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una realización de la invención, el número total se determinará como se estableció anteriormente.

[0089] Cuando un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, *p. ej.*, "R¹" o "R^{6a}", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo es seleccionado independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de los enlaces covalentes a los grupos, restos o átomos contiguos.

[0090] En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. En general, el término "aislado y purificado" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (*p. ej.*, sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 50% en peso libre de materiales biológicos; en otra

realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos en aproximadamente un 75% en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está libre al menos en aproximadamente 90% en peso de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos en aproximadamente un 98% en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 99% en peso libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que se ha preparado sintéticamente (*p. ej., ex vivo*).

10 Acumulación Celular

15 **[0091]** En una realización, la invención proporciona compuestos capaces de acumularse en PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica). PBMC se refiere a células sanguíneas que tienen linfocitos redondos y monocitos. Fisiológicamente, las PBMC son componentes críticos del mecanismo contra la infección. Se pueden aislar PBMC de sangre entera heparinizada de los donantes sanos normales o las capas leucocitarias, mediante centrifugación en gradiente de densidad estándar y se recogieron de la interfaz, se lavaron (*p. ej.,* solución salina tamponada con fosfato) y se almacenaron en medio de congelación. Las PBMC se pueden cultivar en placas de múltiples pocillos. En varios momentos de cultivo, el sobrenadante puede eliminarse para su evaluación, o las células pueden recogerse y analizarse (Smith R. et al (2003) Blood 102 (7): 2532-2540). Los compuestos de esta
20 realización pueden comprender además un fosfonato o profármaco de fosfonato. Más típicamente, el fosfonato o profármaco de fosfonato puede tener la estructura A³ como se describe en este documento.

25 **[0092]** Típicamente, los compuestos de la invención demuestran una vida media intracelular mejorada de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en PBMC humanas cuando se comparan con los análogos de los compuestos que no tienen el fosfonato o profármaco de fosfonato. Típicamente, la vida media se mejora en al menos aproximadamente el 50%, más típicamente al menos en el rango de 50-100%, aún más típicamente al menos aproximadamente el 100%, más típicamente aún mayor que aproximadamente el 100%.

30 **[0093]** En una realización de la invención, la vida media intracelular de un metabolito del compuesto en PBMC humanas se mejora cuando se compara con un análogo del compuesto que no tiene el fosfonato o profármaco de fosfonato. En tales realizaciones, el metabolito puede generarse intracelularmente, *p. ej.,* generado dentro de PBMC humanas. El metabolito puede ser un producto de la escisión de un profármaco de fosfonato dentro de las PBMC humanas. El profármaco de fosfonato que contiene fosfonato se puede escindir para formar un metabolito que tiene al menos una carga negativa a pH fisiológico. El profármaco de fosfonato puede escindirse enzimáticamente dentro
35 de PBMC humanas para formar un fosfonato que tiene al menos un átomo de hidrógeno activo de la forma P-OH.

Estereoisómeros

40 **[0094]** Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, *p. ej.,* átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen, por lo tanto, mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del
45 alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas como, *p. ej.,* la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, *p. ej.,* ácidos o bases seguidos por la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

50 **[0095]** Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. A pesar de que solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de enoamina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

60 **[0096]** Las composiciones de esta invención comprenden opcionalmente sales de los compuestos de la presente invención, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, *p. ej.,* Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺². Dichas sales pueden incluir aquellas derivadas de la combinación de cationes apropiados tales como iones de metales alcalinos y alcalinotérreos o iones de amonio y amino cuaternarios con un resto anión ácido, típicamente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua.

65 **[0097]** Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de

esta invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li⁺, Na⁺ y K⁺. Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

5 **[0098]** Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, *p. ej.*, HCl, HBr, H₂SO₄ H₃PO₄ o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

10 **[0099]** También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos descritos anteriormente es adecuado, especialmente los aminoácidos naturales que se encuentran como componentes proteicos, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, *p. ej.*, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro, como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Métodos de inhibición del VIH

20 **[0100]** Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad del VIH que comprenden la etapa de tratar una muestra sospechosa de contener VIH con una composición de la invención.

25 **[0101]** Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores del VIH, como intermedios para tales inhibidores o pueden tener otras utilidades como se describe a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a ubicaciones en la superficie o en una cavidad del hígado. Las composiciones que se unen en el hígado pueden unirse con diversos grados de reversibilidad. Los compuestos que se unen sustancialmente de manera irreversible son candidatos ideales para su uso en este método de la invención. Una vez etiquetadas, las composiciones de unión sustancialmente irreversibles son útiles como sondas para la detección del VIH. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar NS3 en una muestra sospechosa de contener VIH que comprende las etapas de: tratar una muestra sospechosa de contener VIH con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a una etiqueta; y observando el efecto de la muestra en la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en el presente documento se marcan de manera convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino.

35 **[0102]** Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechosas de contener VIH incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de productos biológicos, como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada. En general, se sospechará que la muestra contiene VIH. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como los humanos, y materiales hechos por el hombre, como los cultivos celulares.

45 **[0103]** La etapa de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se describe anteriormente.

50 **[0104]** Si se desea, la actividad del VIH después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluidos los métodos directos e indirectos para detectar la actividad del VIH. Se contemplan métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad del VIH. Típicamente, se aplica uno de los métodos de detección descritos anteriormente, sin embargo, cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo, también es aplicable.

55 **[0105]** Muchos organismos contienen VIH. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o la profilaxis de afecciones asociadas con la activación del VIH en animales o en el hombre.

60 **[0106]** Sin embargo, en la selección de compuestos capaces de inhibir el VIH, se debe tener en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. Por lo tanto, un ensayo basado en células debe ser la principal herramienta de selección.

Cribados para Inhibidores de VIH

65 **[0107]** Las composiciones de la invención se analizan para determinar la actividad inhibitoria contra el VIH mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. En el contexto de la invención, típicamente las composiciones se seleccionan primero para determinar la inhibición del VIH *in vitro* y las composiciones que muestran actividad inhibitoria se seleccionan luego para determinar la actividad *in vivo*. Las

composiciones que tienen K_i (constantes inhibitorias) *in vitro* de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M, se prefieren para uso *in vivo*.

5 **[0108]** Se han descrito en detalle cribados útiles *in vitro*.

Formulaciones farmacéuticas

10 **[0109]** Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos y carpetas. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a ser administradas por una administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los que se exponen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 0. Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) portador(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) para el receptor de la misma.

25 **[0110]** Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

30 **[0111]** Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

35 **[0112]** Una tableta se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o marcarse y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas.

40 **[0113]** Para la administración al ojo u otros tejidos externos, *p. ej.*, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, *p. ej.*, 0,075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente de 0,5 a 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

45 **[0114]** Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, *p. ej.*, al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

50 **[0115]** La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como un agente emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la

grasa forman la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

5 **[0116]** Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

10 **[0117]** La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Éster alquílico mono o dibásico de cadena lineal o ramificada, como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o se puede usar una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Éstos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas.
15 Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 **[0118]** Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral, *p. ej.*, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, *p. ej.*, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.
35

40 **[0119]** Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite. medio, como el aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

45 **[0120]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y acacia de goma, y agentes dispersantes o humectantes, como un fosfátido natural (*p. ej.*, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (*p. ej.*, estearato de polioxi-etileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (*p. ej.*, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (*p. ej.*, monooleato de polioxi-etileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
50

55 **[0121]** Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.
60

65 **[0122]** Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

5 [0123] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, como la parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfatidos de origen natural, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como el monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

10 [0124] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden usar igualmente en la preparación de inyectables.

15 [0125] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% del total de las composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

20 [0126] Las formulaciones adecuadas para la administración en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, particularmente alrededor de 1,5% p/p.

25 [0127] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

30 [0128] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, *p. ej.*, manteca de cacao o un salicilato.

35 [0129] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, *p. ej.*, en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluidos los tamaños de partícula en un intervalo de 0,1 a 500 micras en incrementos de micras, como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras), etc.), que se administra por inhalación rápida a través del paso nasal o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de afecciones asociadas con la actividad del VIH.

40 [0130] Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

45 [0131] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

50 [0132] Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, *p. ej.*, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, *p. ej.*, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las

formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se describe en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[0133] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, *p. ej.*, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0134] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

[0135] Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

[0136] Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporcionó composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

[0137] La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición tratada, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración y la formulación farmacéutica, y se determinará por el clínico utilizando estudios de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará entre 1 mg y 1.000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

Vías de administración

[0138] Uno o más compuestos de la invención (aquí referidos como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la ruta preferida puede variar, *p. ej.*, con la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

[0139] Los compuestos de la invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones o afecciones indicadas anteriormente. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son efectivos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales, parasitarias o bacterianas o afecciones asociadas o para el tratamiento de tumores o afecciones relacionadas que incluyen 3'-azido-3'-deoxitimidina (zidovudina, AZT), 2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidroadenosina (D4A), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), carbovir (2',3'-didesoxi-2',3'-didesohidroguanosa carbocíclica), 3'-azido-2',3'-didesoxiuridina, 5-fluorotimidina, (E)-5-(2-bromovinilo)-2'-desoxiuridina (BVDU), 2-clorodeoxiadenosina, 2-desoxicoformicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorouridina, 5-fluoro-2'-desoxi-ridina, 5-trifluorometilo-2'-desoxiuridina, 6-azauridina, ácido 5-fluoroorótico, metotrexato, triacetiluridina, 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-β-arabinosilo)-5-yodocitidina (FIAC), tetrahidroimidazo (4,5, 1-jk)-(1,4)-benzodiazepina-2 (1H)-tiona (TIBO), 2'-nor-GMPGMP, arabinósido de 6-metoxipurina (ara-M), arabinósido de 6-metoxipurina 2'-O-valerato, arabinósido de citosina (ara-C), 2',3'-didesoxinucleósidos, tales como 2',3'-didesoxicidina (ddC), 2',3'-didesoxiadenosina (ddA) y 2',3'-didesoxiinosina (ddI), nucleósidos acíclicos como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMP, PMEA, PMEG, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9->tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-furaniladenina, (2R, SR)-1->tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furaniltinina, otros antivirales que incluyen ribavirina (arabinósido de adenina), ácido 2-tio-6-azauridina, tubercidina, ácido aurintricarboxílico, 3-deazaneopininocinina neoplanocina, rimantidina, adamantina y foscarnet (fosfonoformiato trisódico), agentes antibacterianos que incluyen fluoroquinolonas bactericidas (ciprofloxacina, pefloxacina), antibióticos bactericidas de aminoglucósidos (estreptomina, amicacina de gentamicina) Inhibidores de la β-lactamasa (cefalosporinas, penicilinas), otros antibacterianos como tetraciclina, isoniazida, rifampina, cefoperazona, claitromicina y azitromicina, antiparásito o agentes antifúngicos incluyendo pentamidina (1,5-bis(4'-aminophenoxi)pentano), 9-deaza-inosina, sulfametoxazol, sulfadiazina, quinapiramina, quinina, fluconazol, ketracazazol, itraconazol, amfotericina B, 5-fluorocitosina, clotrimazol, hexadecilfosfocolina y nistatina, inhibidores de excreción renal, tales como probenecida, inhibidores del transporte de nucleósidos como dipiridamol, dilazep y nitrobenziltioinosina, inmunomoduladores como FK506, cispoporina A, timosina α-1, citoquinas que incluyen TNF y TGF-β, interferones que incluyen IFN-α, IFN-β e IFN-γ, interleucinas que incluyen varias interleucinas, factores estimulantes de colonias de macrófagos/granulocitos,

incluidos GM-CSF, G-CSF, M-CSF, antagonistas de citoquinas que incluyen anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-interleucina, receptores solubles de interleucina, inhibidores de la proteína quinasa C.

5 **[0140]** Además, los agentes terapéuticos descritos en las Tablas 98 y 99 dirigidos al VIH pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la Tabla 98 describe ejemplos de agentes terapéuticos contra el VIH/SIDA y la Tabla 99 describe ejemplos de antivirales contra el VIH con sus correspondientes números de Patentes de EE.UU.

10 Tabla 98 - Terapéutica VIH/SIDA ejemplar

	Fase más alta	Nombre de código	Nombre genérico	Nombre de marca	Grupo terapéutico	Mecanismo de grupo de acción	Organización
15	Lanzado-1987	AZT BW-A509U Cpd S	Azidotimidina Zidovudina	AZTEC Retrovir	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
20	Lanzado-1992	NSC-606170 Ro-24-2027/000 Ro-242027	Dideoxicitidina Zalcitabina	Hivid	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Instituto Nacional del Cáncer (Originador) Roche
25	Lanzado-1994	ddC ddCyd BMY-27857	Sanilvudina	Zerit	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Bristol-Myer Squibb (Originador)
30		DTH	Estavudina		Sistemas de administración química		INSERM (Originador)
35	Lanzado-1991	d4T ddeThd BMY-40900 DDI	Didanosina Dideoxiinosina	Videx	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Bristol-Myer Squibb (Originador) Bristol-Myer Squibb (fármaco huérfano)
40		NSC-612049 d2I					
45		ddIno					

50

55

60

65

(continúa)

5	Lanzado-1989	rhIL-2	Aldesleucina	Proleukin	Agentes anti-VIH		Chiron (Originador)
		rhIL-2	Interleucina-2 recombinante		Terapia de cáncer de mama		Instituto Nacional de Alergias y enfermedades contagiosas
10					Inmunoestimulantes		
15					Terapia por leucemia		
					Terapia por melanoma		
20					Terapia de síndrome mielodisplástico		
					Terapia por leucemia de mieloide		
25	Lanzado-1995	R-56	Mesilato de saquinavir	Fortovase	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Chugai Pharmaceutical (Originador)
		Ro-31-8959/003		Invirase			Chugai Pharmaceutical (fármaco huérfano)
30				Fortovase (cápsulas de gel blandas)			Roche (Originador)
35	Lanzado-1989		Interon alfa de leucocito humano	Alferon LDO	Fármacos anti-citomegalovirus		Guangdon
					Agentes anti-VIH		
40			Interon alfa-n3 (derivado de leucocito humano)	Gel de Alferon N	Fármacos de virus C anti-hepatitis		HemispherRx
				Inyección Alferon N	Fármacos de virus anti-papiloma		Interferon Sciences (Originador)
45				Altemol	Fármacos antivirales		
50				Cellferon	Verugas genitales, tratamiento para esclerosis múltiple		
55					Agentes para fármacos oncolíticos		
					Síndrome respiratorio agudo grave (SARS), tratamiento de disfunción sexual femenina		
60							
65							

(continúa)

5	Lanzado-1996	BI-RG-587 BIRG-0587	Nevirapina	Viramune	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Boehringer Ingelheim (Originador) Nippon Boehringer Ingelheim
10	Lanzado-1999	Sulfato de 1592U89	Sulfato de abacavir	Ziagen	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Roxane GlaxoSmithKline (Originador) GlaxoSmithKline (fármaco huérfano)
15	Fase I/II	CD4-IgG	CD4-Inmunoadhesina		Medicinas por SIDA		Genentech (Originador)
20		rCD4-IgG	CD4-Inmunoglobulina G recombinante		Inmunoestimulantes		Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Contagiosas
25	Lanzado-1995	(-)-BCH-189	Lamivudina	3TC	Agentes para cirrosis del hígado	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
30		(-)-SddC		Epivir	Agentes anti-VIH		Shire BioChem (Originador)
35		3TC		Epivir-HBV	Fármacos de virus B anti-hepatitis		
40		GG-714 GR-109714X BCH-790 (código anterior)		Heptodin Heptovir Lamivir			
45	Fase II	KNI-272	Cinostatina-272	Zeffix Zefix	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa VIH	Japan Energy (Originador)
50	Lanzado-2003	NSC-651714 (-)-FTC 524W91	Emtricitabina	Coviracil Emtriva	Agentes anti-VIH Fármacos de virus B anti-hepatitis	Inhibidores de transcriptasa inversa	Emory University (Originador) Gilead
55	Lanzado-1997	BW-524W91 U-90152S	Mesilato de delavirdina	Rescriptor	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Japan Tobacco Agouron Pfizer (Originador) Pfizer (fármaco huérfano)

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Pre-registrado	AG-1661 RG-83894	VIH-1 inmunógeno	Remune	Vacunas contra SIDA		Respuesta inmunológica (Originador)	Roemmers
10	Lanzado- 1996	RG-83894-103 L-735524 MK-639	Sulfato de indinavir	Crixivan	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Banyu Merck & Co. (Originador)	Trinity Medical Group
15	Fase I	phAZT	Fosfonato de azidotimidina		Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Academia Rusa de las Ciencias (Originador)	
20	Fase II	NSC-675451	Fosfazida (+)- Calanolida A		Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Advanced Life Sciences	
25		NSC-664737 (racemato)	Calanolida A		Tratamiento de tuberculosis		Sarawak MediChem Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (Originador)	
30	Fase II	5A8			Agentes anti-VIH	Anti-CD4	Biogen Idec (Originador)	
35		Hu-5A8				Anticuerpos monoclonales humanizados inhibidores de entrada viral	Tanox	
40	Lanzado- 1999	TNX-355 141W94 KVX-478 VX-478	Amprenavir	Agenerase Prozei	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	GlaxoSmithKline Kissei	
45	Lanzado- 1998	DMP-266 L-743726	Efavirenz	Stocrin Sustiva	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Banyu Banyu (Fármaco huérfano)	
50		L-743725 ((+)- enantiómero)					Bristol-Myers Squibb (Originador)	
55	Lanzado- 1996	L-741211 (racemato) A-84538 ABT-538	Ritonavir	Norvir	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Abbott (Originador) Dainippon Pharmaceutical	
60	Lanzado- 1997	AG-1343 LY-312857	Mesilato de nelfinavir	Viracept	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Agouron (Originador) Japan Tobacco	
65		AG-1346 (base libre)					Mitsubishi Pharma Roche	

(continúa)

5	Fase III	PRO-2000 PRO-2000/5			Agentes anti-VIH Microbicidas	Inhibidores de entrada viral	Indevus Medical Research Council
10	Fase III	Gd-TeX GdT2B2 PCI-0120	Texafirina de gadolinio Gadolinio de motexafina	Xcytrin	Agentes anti-VIH Agentes potenciadores antineoplásticos Terapia por cáncer del cerebro Glioblastoma Terapia multiforme Terapia de cáncer de cabeza y cuello Terapia de cáncer de pulmón Terapia de leucemia linfocítica Terapia de mieloma múltiple Terapia de linfoma no Hodgkin Terapia de cáncer de pulmón de células no pequeñas Radiosensibilizadores		Paligent (Originador) Instituto Nacional del Cáncer Pharmacyclics (Originador)
15							
20							
25							
30							
35					Terapia de cáncer renal Terapia de tumores sólidos		
40	Lanzado-2003	DP-178 R-698 T-20	Enfuvirtida Pentafusida	Fuzeon	Agentes anti-VIH	Inhibidores de fusión viral	Universidad Duke (Originador) Roche Trimeris (Originador)
45							
50							
55							
60							
65							

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase II	BC-IL	Interleucinas de capa leucocitaria	MultiKine	Medicinas por SIDA Inmunoterapia por cáncer				Cel-Sci (Originador) Universidad de Maryland
10					Terapia de cáncer cervical				
15	Fase II	FP-21399			Agentes anti-VIH	Inhibidores de fusión viral			EMD Lexigen (Originador) Fuji Photo Film (Originador)
20	Fase II	AXD-455	Hidrocloruro de semapimod		Agentes anti-VIH	Inhibidores de sintasa de deoxihipusina			Axxima
25		CNI-1493			Antipsoriático	Inhibidores de quinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK)			Citokine PharmaSciences
30					Enfermedad intestinal inflamatoria	Inhibidores de sintasa de óxido nítrico			Instituto de Picower para la Investigación Médica (Originador)
35					Trastornos pancreáticos, tratamiento de cáncer renal				
40	Fase II	ALVAC MN120 TMGMP			Vacunas contra el SIDA				ANRS
45		ALVAC vCP205							Merck & Co.
50	Fase I/II	CY-2301		Theradigm-VIH	Vacunas contra el SIDA				Inst. Nac. De Alergias y Enfermedades Contagiosas
55		EP HIV-1090 EP-1090			Vacunas de ADN				Inst. Nac. De Alergias y Enfermedades Contagiosas
60									Instituto Nacional de la Salud
65									

(continúa)

5	Fase II	CD4-IgG2			Agentes anti-VIH	Inhibidores de entrada viral	EpicYTE
		PRO-542					Formatech
10							GTC Biotherapeutics Progenic (Originador)
15	Fase I	UC-781			Agentes anti-VIH Microbicidas	Inhibidores de transcriptasa inversa	Biosyn Cellegy
20							Uniroyal (Originador) Universidad de Pittsburgh (Originador)
25	Preclínico			ProVax	Vacunas contra el SIDA		
	Fase II	ACH-126443	Elvucitabina		Agentes anti-VIH	Inhibidores de polimerasa de ADN	Achillion
30		L-D4FC			Fármacos de virus B anti-hepatitis	Inhibidores de transcriptasa inversa	Vion
		beta-L-Fd4C					Universidad de Yale (Originador)
35	Preclínico	CV-N	Cianovirina N		Fármacos de virus B anti-hepatitis Agentes anti-VIH Microbicidas	Inhibidores de entrada viral	Biosyn
40							Instituto Nacional del Cáncer (Originador)
45	Lanzado-2005	PNU-140690 U-140690	Tipranavir	Aptivus	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Boehringer Ingelheim Pfizer (Originador)
50	Fase I/II	PNU-140690E (sal diNa) ADA	Azodicarbonamida		Agentes anti-VIH		Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.) (Originador)
		NSC-674447					Instituto Rega para la Investigación Médica Instituto Nacional del Cáncer (Originador)
55							Gilead (Originador)
60	Lanzado-2001	Bis(POC)PMPA	Tenofovir disoproxilo fumarato	Viread	Medicinas por SIDA	Inhibidores de transcriptasa inversa	
		GS-4331-05			Agentes anti-VIH		Japan Tobacco
65							Japan Tobacco (fármaco huérfano)

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase II	PA-457			Agentes anti-VIH	Inhibidores de maduración viral	Biotech Research Laboratories (Originador)
10		YK-FH312					Panacos Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill (Originador)
15	Fase II	SP-01		Anticort	Agentes anti-VIH	HMG-CoA reductasa ARNm	Virologic Altachem
20		SP-01A			Fármacos oncolíticos	Inhibidores de expresión de entrada viral	Universidad de Georgetown (Originador)
25	Lanzado-2003	BMS-232632-05 CGP-73547	Sulfato de atazanavir	Reyataz	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Samaritan Pharmaceuticals Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb (fármaco huérfano)
30		BMS-232632 (base libre)					Novartis (Originador)
35	Lanzado-1997	AZT/3TC	Lamivudina/Zidovudina Zidovudina/Lamivudina	Combivir	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
40	Fase III	AIDSVAX B/B AIDSVAX gp120 B/B			Vacunas por SIDA		Genentech (Originador)
45	Fase II	(-)-BCH-10652 (-)-dOTC			Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Inst. Nac. De Alergias y Enfermedades Contagiosas VaxGen Avexa Shire Pharmaceuticals (Originador)
50		AVX-754 BCH-10618 SPD-754					
55	Fase II	D-D4FC		Reverset	Agentes anti-VIH	Inhibidores de polimerasa de ADN	Bristol-Myers Squibb (Originador) Incyte
60		DPC-817 RVT				Inhibidores de transcriptasa inversa	Pharmasset
65		beta-D-D4FC					

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I/II	VIR-201		Vacunas contra SIDA		Virax (Originador)
	Preclínico	DDE-46		Agentes anti-VIH	Fármacos antimitóticos	Paradigm Pharmaceutical
		WHI-07		Fármacos oncolíticos	Inductores de apoptosis	Instituto de Parker Hughes (Originador)
10				Espermicidas vaginales	Activadores de caspasa 3	
15					Activadores de caspasa 8	
					Activadores de caspasa 9	
20	Preclínico	HI-113	Sampidina	Agentes anti-VIH	Inhibidores de microtúbulo	Instituto de Parker Hughes (Originador)
		STAMP	Sampidina		Inhibidores de transcriptasa inversa	
25						
30	Preclínico	d4T-pBPMP WHI-05		Agentes anti-VIH		Paradigm Pharmaceutical
				Espermicidas vaginales		Instituto de Parker Hughes (Originador)
35	Preclínico	IF7		Agentes anti-VIH	Anticuerpos monoclonales murinos	ImmPheron
		CTB-1		Fármacos de virus C anti-hepatitis		Immune Network
40		MAB 1F7				InNexus
						Centro de Cáncer de Sidney Kimmel (Originador)
45	IND archivado	MDI-P		Agentes anti-VIH		Universidad de Columbia Británica
				Fármacos antibacterianos		Instituto de Cáncer de Dana-Farber
50				Terapia por asma		Medical Discoveries (Originador)
55				Fibrosis quística, tratamiento de choque séptico, tratamiento de		
60						
65						

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	PA-14 PRO-140		Agentes anti-VIH	Anti-CD195 (CCR5)	Epicyte
10	Fase II	EpiBr HE-2000	Inmunitina Inactivina	Agentes anti-VIH Fármacos de virus B anti-hepatitis Fármacos de virus C anti-hepatitis Antipalúdicos Fibrosis quística, tratamiento de Inmunoestimulantes	Inhibidores de entrada viral	Protein Design Labs Colthurst (Originador) Edenland Hollis-Eden (Originador)
15	Fase II	ALVAC vCP1452 vCP1452		Tratamiento de tuberculosis Vacunas contra SIDA		ANRS
20						Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Contagiosas
25						Sanofi Pasteur (Originador)
30	Fase II	(±)-FTC PSI-5004	Racivir	Agentes anti-VIH Fármacos de virus B anti-hepatitis		Virogenetics (Originador) Pharmasset (Originador)
35	Fase III		Sulfato de celulosa Ushercell	Anticonceptivos femeninos Microbicidas	Inhibidores de entrada viral	Polydex (Originador)
40	Fase I	SF-2 rgp120 rgp120 SF-2		Vacunas contra SIDA		Chiron (Originador)
45						Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Contagiosas
50						
55						
60						
65						

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	MIV-150		Agentes anti-VIH Microbicidas	Inhibidores de transcriptasa inversa	Medivir (Originador) Consejo de Población (Population Council, en inglés)
10	Fase I/II		itolina	Agentes anti-VIH	Anti-CD11a/CD18 (LFA-1) Anticuerpos monoclonales murinos	Amerimmune (Originador) Cytodyn
15	Fase III	10D1 mAb		Agentes anti-VIH Terapia de cáncer de mama	Anti-CD152 (CTLA-4) Anticuerpos monoclonales humanos	Bristol-Myers Squibb Medarex (Originador)
20		Anti-CTLA-4 MAb		Terapia de cáncer de cabeza y cuello Terapia de melanoma		Medarex (fármaco huérfano)
25		MDX-010		Terapia de cáncer de próstata		Instituto Nacional del Cáncer
30	Fase II/III	MDX-CTLA4		Terapia de cáncer renal		
		MDX-101 (anteriormente)				
		1018-ISS		Medicinas por SIDA	Oligonucleótidos	Dynavax (Originador)
		ISS-1018		Fármacos antialérgicos/antiasmáticos		Gilead
35				Fármacos contra rinitis alérgica		Sanofi Pasteur
40				Inmunoestimulantes		
45	Fase I/II	HGTV43	Vector disimulado	Adyuvantes de vacuna de terapia de linfoma no de Hodgkin Agentes anti-VIH Sistema de administración génica		Enzo (Originador)

50

55

60

65

(continúa)

5	Fase II	R-147681 TMC-120	Dapivirina		Agentes anti-VIH Microbicidas	Inhibidores de transcriptasa inversa	IPM Janssen (Originador) Tibotec (Originador)
10	Fase II	DPC-083			Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Bristol-Myers Squibb (Originador)
15	Lanzado-2000		Lamivudina/zidovudina/sulfato de abacavir	Trizivir	Agentes anti-VIH		GlaxoSmithKline (Originador)
	Lanzado-2003	908 GW-433908G	Calcio de fosamprenavir	Lexiva	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	GlaxoSmithKline (Originador)
20				Telzir	Sistema de administración química		Vertex (Originador)
25		GW-433908 (ácido libre) VX-175 (ácido libre)					
30	Fase I		Vacuna ADN VIH		Vacunas contra SIDA		GlaxoSmithKline PowderMed (Originador)
35	Fase III	PC-515		Carraguard	Microbicidas		Consejo de Población (Population Council, en inglés) (Originador)
40	Fase II	R-165335	Etravirina		Agentes anti-VIH		
45	Preclínico	TMC-125 SP-1093V			Agentes anti-VIH	Inhibidores de polimerasa de ADN Inhibidores de transcriptasa inversa	Universidad de McGill Supratek (Originador)
50	Fase III	AIDSVAX B/E AIDSVAX gp120 B/E			Vacunas contra SIDA		Genentech (Originador) VaxGen
55	Lanzado-2000	ABT-378/r ABT-378/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Kaletra	Agentes anti-VIH Síndrome respiratorio agudo grave (SARS), tratamiento de	Inhibidores de proteasa de VIH	Abbott (Originador) Gilead
60	Fase I	BCH-13520			Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Shire Pharmaceuticals (Originador)
65		SPD-756					

(continúa)

5	Fase I/II	BAY-50-4798	Adargileucina alfa		Agentes anti-VIH Inmunostimulantes Fármacos oncolíticos	IL-2	Bayer (Originador)
10	Fase I	204937			Agentes anti-VIH Fármacos de virus B anti-hepatitis	Inhibidores de transcripción inversa	GlaxoSmithKline Medivir (Originador)
15	Fase III	MIV-210		BufferGel	Microbicidas Espermicidas vaginales		Universidad de Johns Hopkins (Originador) Institutos Nacionales de la Salud ReProtect (Originador) Merck & Co. (Originador)
20	Fase I	Ad5-FLgag			Vacunas contra SIDA Vacunas de ADN		Merck & Co. (Originador)
25	Fase III	Ad5-gag ALVAC E120TMG			Vacunas contra SIDA		Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
30		ALVAC vCP1521					Sanofi Pasteur (Originador)
35		vCP1521					Virogenetics (Originador)
40	Fase II	MVA-BN Nef MVA-HIV-1 LAI-nef MVA-nef			Vacunas contra SIDA		Instituto del Ejército Walter Reed Bavarian Nordic (Originador)
45	Fase I	ADN/MVA SHIV-89,6	Multiproteína Vacuna ADN/MVA		Vacunas contra SIDA		Universidad de Emory (Originador) GeoVax
50	Fase II	MVA.HIVA			Vacunas contra SIDA		Inst. Nac. de Alergia y Enfermedades Infecciosas Impfstoffwerk Dessus-Tomau GmbH (Originador) Iniciativa Internacional de la vacuna contra SIDA
55							Instituto de Investigación de los Virus de Uganda Universidad de Oxford
60							
65							

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	LFn-p24	Vacuna VIH-Therapore		Vacunas contra SIDA		Avant (Originador) Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
10							Instituto del Ejército Walter Reed
15	Fase III	C31G	Glyminox	Oramed	Agentes anti-VIH		Biosyn (Originador)
20				SAVVY	Fármacos antibacterianos		Cellegy
25					Agentes antifúngicos		
					Microbicidas		
30	Fase	BRI-7013		VivaGel	Tratamiento de infecciones oportunistas		
		SPL-7013			Espermicidas vaginales		Instituto de la Investigación Biomolecular (Originador)
35	Fase I/II	SDS	Sodio dodecilo sulfato	Condón invisible	Agentes anti-VIH		Starpharma
		SLS	Sodio laurilo sulfato		Fármacos de virus simplex anti-herpes		Universidad de Laval (Originador)
40					Fármacos antivirales		
45	Fase I/II	2F5			Microbicidas		
					Espermicidas vaginales		
50					Agentes anti-VIH	Anticuerpos monoclonales humanos	Epicyte
						Inhibidores de entrada viral	Polyman (Originador)
55							Universidad de Viena (Originador)
60							
65							

(continúa)

5	Fase I	AK-671	Ancriviroc		Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas Inhibidores de entrada viral	Schering-Plough (Originador)
		SCH-351125					
		SCH-C					
10		Schering C					
15	Fase I	Micropartículas de ADN/PLG			Vacunas contra SIDA		Chiron (Originador) Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
20	Fase I	AAV2-gag-PR-DELTA-RT			Vacunas de ADN Vacunas contra SIDA		Iniciativa Internacional de la Vacuna contra SIDA
		tgAAC-09			Vacunas de ADN		Targeted Genetics (Originador)
25	Fase I	tgAAC09 AAV AVX-101			Vacunas contra SIDA		AlphaVax (Originador)
		AVX-101 VEE			Vacunas de ADN Vacunas contra SIDA		Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
30	Fase I	gp160 MN/LAI-2			Vacunas de ADN Vacunas contra SIDA		ANRS
35							Sanofi (Originador) Pasteur
40	Preclínico	THPB	2-OH-propilo-eta-ciclodextrina	Trappsol HPB	Agentes anti-VIH	Johnson & Johnson Tibotec (Originador)	Instituto del Ejército Walter Reed Cyclodextrin Technologies Development (Originador)
45			O-(2-Hidroxi)propilo-beta-ciclodextrina			University of Illinois (Originador)	
50	Preclínico	MPI-49839			Agentes anti-VIH		Myriad (Originador) Genetics
	Fase I	BMS-378806 BMS-806			Agentes anti-VIH	Inhibidores de entrada viral	Bristol-Myers Squibb (Originador)
55	Fase I	Vacuna VIH de células T			Vacunas contra SIDA		Hadassah Organization (Originador) Medical Weizmann Institute of Science
60	Fase III	TMC-114 UIC-94017	Darunavir		Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Johnson & Johnson Tibotec (Originador)
							Universidad de Illinois (Originador)

65

(continúa)

5	Preclínico	MV-026048			Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Medivir (Originador) Roche
	Preclínico	K5-N,OS(H)			Agentes anti-VIH	Inhibidores antiogénesis	Glycores 2000
10					Microbicidas	Inhibidores de fusión viral	San Raffaele Scientific Institute
					Fármacos oncolíticos		Università degli Studi di Vari (Originador)
15							Università degli Studi di Brescia (Originador)
	Fase III	UK-427857	Maraviroc		Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5	Pfizer (Originador)
20	Fase I	BILR-355			Agentes anti-VIH	Antagonistas Inhibidores de entrada viral	Boehringer Ingelheim (Originador)
25	Lanzado-2004	BILR-355-BS	Abacavir sulfato/lamivudina	Epzicom	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
30	Preclínico			Kivexa DermaVir	Vacunas contra SIDA		Genetic Immunity (Originador)
35					Vacunas de ADN		Research Institute Genetic Human Ther. Epicyte
	Fase I/II	2G12			Agentes anti-VIH	Anticuerpos monoclonales humanos	Polymun (Originador)
40						Inhibidores de entrada viral	Universidad de Viena (Originador)
	Fase I	L-000870810 L-870810			Agentes anti-VIH	Inhibidores de integrasa de VIH	Merck & Co. (Originador)
45	Fase I	L-870812			Agentes anti-VIH	Inhibidores de integrasa de VIH	Merck & Co. (Originador)
50	Fase I	VRX-496			Agentes anti-VIH		Universidad de Pensilvania VIRxSYS (Originador)
55	Preclínico	SAMMA			Terapia antisentido Microbicidas	Inhibidores de entrada viral	Escuela de Medicina Monte Sinai (Originador) Centre de Medicina de la Universidad de Rush (Originador)
60							
65							

ES 2 720 618 T3

			(continúa)		
5	Fase I	Ad5gag2 MRKAd5 HIV-1 gag MRKAd5gag	Vacunas contra SIDA		Merck & Co. (Originador) Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
10	Fase I	BG-777	Fármacos de anti-citomegalovirus Agentes anti-VIH		Sanofi Pasteur Virocell (Originador)
15			Fármacos de virus anti-influenza		
20			Fármacos antibacterianos		
25	Preclínico		Hesperidina sulfonada	Inmunomoduladores Anticonceptivos Microbicidas	Universidad de Panjab (Originador)
25	Fase II	695634 GW-5634	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
30	Fase II	GW-695634 GW-678248	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	GlaxoSmithKline (Originador)
35	Preclínico	GW-8248 R-1495	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Medivir Roche
40	Preclínico	SMP-717	Fármacos anti-citomegalovirus Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Advanced Life Sciences (creador)
40	Fase I/II	AMD-070	Agentes anti-VIH	Quimiocina CXCR4 (SDF-1)	AnorMED (Originador)
45				Antagonistas Inhibidores de entrada viral	Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
50	Preclínico	TGF-alfa	Agentes anti-VIH Fármacos antiparkinsonianos		Institutos Nacionales de la Salud Centocor
55					Kaleidos Pharma
60					Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU.) (Originador) Institutos Nacionales de la Salud (Originador)
65					

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase II	873140			Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas	GlaxoSmithKline
		AK-602				Inhibidores de entrada viral	Ono (Originador)
10		GW-873140					
	Fase I	ONO-4128 TAK-220			Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas	Takeda (Originador)
15						Inhibidores de entrada viral	
20	Lanzado		V-I Immunitor		Vacunas contra SIDA		Immunitor (Originador)
25					Tratamiento de trastornos asociados a SIDA		
	Fase I	TAK-652			Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas	Takeda (Originador)
30						Inhibidores de entrada viral	
35	IND archivado	R15K		BlackAide/CR	Agentes anti-VIH	Inhibidores de entrada viral	Adventrx Pharmaceuticals
40							Centro de Cáncer M.D. Anderson (Originador)
	Fase II	R-278474 TMC-278	Rilpivirina		Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Janssen (Originador)
45	Preclínico	KPC-2			Agentes anti-VIH		Kucera Pharmaceutical (Originador)
	Preclínico	NK-20			Agentes anti-VIH Sistemas de administración química		Kucera Pharmaceutical (Originador)
50							
	Fase I	CCR5 mAb			Agentes anti-VIH	Anti-CD195 (CCR5)	Human Genome Sciences (Originador)
55							
		CCR5mAb004				Anticuerpos monoclonales humanos Inhibidores de entrada viral	
60							
65							

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Preclínico	MIV-170				Agentes anti-VIH		
	Fase I	DP6-001	Vacuna VIH ADN			Vacunas contra SIDA		
10	Fase II	AG-001859				Vacunas de ADN	Inhibidores de proteasa de VIH	Pfizer (Originador)
15	Fase I/II	AG-1859		GTU-MultiHIV		Vacunas contra SIDA		FIT Biotech (Originador)
20	Preclínico			EradicAide		Vacunas de ADN Vacunas contra SIDA		Iniciativa Internacional de la vacuna de SIDA Adventrx Pharmaceuticals
25	Lanzado-2004		Tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina	Truvada		Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Centro de Cáncer M.D. Anderson (Originador) Gilead (Originador) Japan Tobacco
30	Preclínico			BlockAide/VP		Agentes anti-VIH	Inhibidores de entrada viral	Adventrx Pharmaceuticals (Originador)
35	Preclínico	TPFA		Thiovir		Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Adventrx Pharmaceuticals
40						Terapia de cáncer cervical Verugas genitales, tratamiento de		Instituto Nacional de Cáncer
45	Fase I/II	MetX	MetabolitoX			Agentes anti-VIH		Universidad de California del Sur (Originador) Tripep (Originador)
50	Preclínico	alfa-HGA NV-05A				Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Idenix (Originador)
55	Fase I/II	IR-103				Vacunas contra SIDA		Respuesta inmunológica
60	Preclínico	MX-100				Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Pharmacor (Originador) Procyon Biopharma (Originador)
		PL-100						Virologic
65	Fase I					Agentes anti-VIH Terapia génica		Fresenius (Originador) Georg-Speyer-Haus (Originador)

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	SCH-D Sch-417690		Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas Inhibidores de entrada viral	Schering-Plough (Originador)
10	Preclínico		ImmunoVex-VIH	Vacunas contra SIDA		BioVex (Originador)
15	Fase I	CYT-99-007 rhIL-7		Agentes anti-VIH Inmunoestimulantes		Cytheris (Originador) Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
20	Fase I		adyuvante o-gp140/MF59 recombinante	Vacunas contra SIDA		Chiron (Originador) Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
25	Fase II	BMS-488043		Agentes anti-VIH	Inhibidores de entrada viral	Bristol-Myers Squibb (Originador)
30	Preclínico	KP-1212 SN-1212		Agentes anti-VIH		Koronis (Originador)
35	Preclínico	AMD-887		Agentes anti-VIH	Quimiocina CCR5 Antagonistas Inhibidores de entrada viral	AnorMED (Originador)
40	Fase I	KP-1461		Agentes anti-VIH		Koronis (Originador)
45	Preclínico	SN-1461		Sistemas de administración química Agentes anti-VIH		AusAm Biotechnologies (Originador)
50	Preclínico	APP-069		Fármacos de virus anti-herpes Agentes anti-VIH		Institutos Nacionales de la Salud Aphios (Originador)
55	Preclínico	PC-815	MIV-150/Carraguard MIV-150/PC-515	Agentes anti-VIH Microbicidas		Medivir (Originador) Consejo de Población (Population Council, en inglés) (Originador)
60	Preclínico	FGI-345		Agentes anti-VIH		Functional Genetics (Originador)
65	Preclínico	RPI-MN		Agentes anti-VIH		Nutra Pharma (Originador) ReceptoPharm (Originador)

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Preclínico		Tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina/efavirenz	Agentes anti-VIH	Inhibidores de transcriptasa inversa	Bristol-Myers Squibb (Originador) Gilead (Originador)
10						Merck & Co. (Originador)
15	Preclínico	MVA-BN politopo VIH		Vacunas contra SIDA		Bavarian Nordic (Originador)
	Preclínico	MVA-BN Multiantígeno VIH		Vacunas contra SIDA		Bavarian Nordic (Originador)
20	Preclínico	PBS-119		Inmunostimulantes		Phoenix Biosciences (Originador)
	Fase II		Vacuna VIH-1 Tat Toxoide	Vacunas contra SIDA		Neovacs
25			Vacuna Tat Toxoide			Sanofi Pasteur
	Fase III	TNP VGV-1	Proteína nuclear timo	Agentes anti-VIH		Univ. Maryland Instituto de Biología
30	Fase I	VCR-ADV-014		Vacunas contra SIDA		GenVec (Originador)
35	Preclínico	VRC-HIVADV014-00-VP SP-010		Agentes anti-VIH		Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Universidad de Georgetown (Originador)
40	Fase I/II	SP-10 GS-9137		Trastornos de cognición, tratamiento de Agentes anti-VIH		Samaritan Pharmaceuticals Gilead
45	Fase I/II	JTK-303	Vacuna de célula dendrítica cargada con ARN	Vacunas contra SIDA Vacunas contra el cáncer	Inhibidores de integrasa VIH	Japan Tobacco (Originador) Argos Therapeutics (Originador)
50				Terapia de melanoma		
55				Terapia de cáncer renal		
60						
65						

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I		Cincoide IFN-alfa	Antiferon	Vacunas contra SIDA lupus eritematoso sistémico, agentes para vacunas	Neovacs (Originador) Sanofi Pasteur
10	Fase II	ADN.HIVA			Vacunas contra SIDA Vacunas de ADN	Iniciativa Internacional de la Vacuna de SIDA ML Laboratories (Originador)
15			HIVA			Instituto de Investigación de los Virus de Uganda Universidad de Oxford
20	Fase I	DEBIO-025			Agentes anti-VIH	Debiopharm (Originador)
25	Preclínico	UNIL-025	Vacuna contra VIH		Fármacos de virus C anti- hepatitis derrame isquémico, tratamiento de Vacunas contra SIDA	Berna Biotech (Originador)
30	Fase I	825780	Vacuna MV-VIH		Vacunas de ADN	GlaxoSmithKline (Originador)
35	Fase I	C-1605			Vacunas virales Medicinas por SIDA	Merck & Co. (Originador)
40	Fase I	ADMVA			Vacunas contra SIDA	Centro de Investigación de SIDA Aaron Diamond Impfstoffwerk Dessau- Tornau GmbH (Originador) Iniciativa Internacional de la Vacuna de SIDA
45	Preclínico	BL-1050			Medicinas por SIDA	BioLineRx Hebrew University (Originador) Yissum
50						
55						
60						
65						

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	CAP		Ftalato de acetato de celulosa	Microbicidas Espermicidas vaginales	Inhibidores de entrada viral	Centro de Sangre de Nueva York
10	Preclínico	QR-437			Agentes anti-VIH		Quigley Pharm (Originador)
15	Fase II	MRKAd5 gag/pol/nef	VIH-1		Vacunas contra SIDA		Merck & Co. (Originador)
20	Preclínico	MRKAd5 trivalente	VIH-1				Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
25	Preclínico	MRKAd5gag/pol/nef		CarryVac-VIH	Vacunas contra SIDA		Tripep (Originador)
30	Preclínico			VIH-RAS	Medicinas por SIDA		Instituto de Investigación de Vacunas de San Diego
35	Preclínico	PL-337			Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Tripep (Originador)
40	Fase I	ADN-C			Vacunas contra SIDA		Procyon Biopharma (Originador)
45	Fase I	ADN-VIH-C					Fundación EuroVacc
50	Fase II			Lipo-5	Vacunas contra SIDA		Universidad de Regensburg (Originador)
55	Fase I						ANRS
60	Fase I			Lipo-6T	Vacunas contra SIDA		INSERM (Originador)
65	Fase I	EnvPro			Vacunas contra SIDA		Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
70	Fase I	TCB-M358			Vacunas contra SIDA		Sanofi Pasteur (Originador)
75	Fase I	TBC-M335			Vacunas contra SIDA		ANRS
80	Fase I						INSERM (Originador)
85	Fase I						Sanofi Pasteur (Originador)
90	Fase I						Hosp. Res. Juvenil de St. Jude (Originador)
95	Fase I						Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
100	Fase I						Therion (Originador)
105	Fase I						Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas
110	Fase I						Therion (Originador)

ES 2 720 618 T3

(continúa)

5	Fase I	TBC-F357		Vacunas contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
10	Fase I	TBC-F349		Vacunas contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
15	Fase I	TBC-M358/TBC-M355		Vacunas contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
20	Fase I	TBC-F357/TBC-F349		Vacunas contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
25	Fase I	VIH CTL MEP	Vacuna de péptido multiepítipo CTL	Vacunas contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
30	Fase I	VRC-ADN-009		Vacuna contra SIDA			Inst. Nac. de Alergias y Enfermedades Infecciosas Therion (Originador)
35	Fase I	VRC-VIHADN009-00-VP		Vacunas de ADN			Wyeth Pharmaceuticals (Originador) Institutos Nacionales de la Salud (Originador)
40				Agentes anti-VIH			
45	Preclínico	REP-9		Fármacos antivirales	Agentes anti-VIH	Oligonucleótidos	REPLICor (Originador)
50	Preclínico	PPL-100		Fármacos antivirales	Agentes anti-VIH	Inhibidores de proteasa de VIH	Procyon Biopharma (Originador)
55	Fase I/II	BI-201		Sistemas de administración química	Agentes anti-VIH	Anticuerpos monoclonales humanos	BioInvent (Originador)
60							
65							

Tabla 99 - Antivirales de VIH ejemplares y números de patente

	Ziagen (sulfato de abacavir, US 5,034,394)
	Epzicom (sulfato de abacavir/lamivudina, US 5,034,394)
5	Hepsera (Adefovir dipivoxilo, US 4,724,233)
	Agenerase (Amprenavir, US 5,646,180)
	Reyataz (sulfato de atazanavir, US 5,849,911)
	Rescriptor (mesilato de delavirdina, US 5,563,142)
	Hivid (Dideoxycytidine; Zalcitabine, US 5,028,595)
10	Videx (didesoxinosina; didanosina, US 4,861,759)
	Sustiva (Efavirenz, US 5,519,021)
	Emtriva (Emtricitabina, US 6,642,245)
	Lexiva (Fosamprenavir calcio, US 6,436,989)
	Virudina; Triapten; Foscavir (Foscarnet sódico, US 6,476,009)
	Crixivan (Sulfato de indinavir, US 5,413,999)
15	Epivir (lamivudina, US 5 047,407)
	Combivir (lamivudina/zidovudina, US 4,724,232)
	Aluviran (Lopinavir)
	Kaletra (Lopinavir/ritonavir, US 5,541,206)
20	Viracept (mesilato de nelfinavir, US 5,484,926)
	Viramune (nevirapina, US 5,366,972)
	Norvir (Ritonavir, US 5,541,206)
	Invirasa; Fortovase (Saquinavir mesilate, US 5,196,438)
	Zerit (Stavudina, US 4,978,655)
25	Truvada (Fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina, US 5,210,085)
	Aptivus (Tipranavir)
	Retrovir (zidovudina; azidotimidina, US 4,724,232)

Metabolitos de los compuestos de la invención.

30 **[0141]** También se describen los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden resultar, *p. ej.*, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación y esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado (*p. ej.*, C¹⁴ o H³) de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (*p. ej.*, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como una rata, un ratón, un cobayo, un mono o un hombre, lo que permite un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general, entre 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, *p. ej.*, mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad inhibidora del VIH por sí mismos.

50 **[0142]** Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen aquí como estables en el tracto gastrointestinal, donde menos de aproximadamente 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotegen en jugo intestinal o gástrico sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37°C. El simple hecho de que los compuestos sean estables para el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos de fosfonato de la invención típicamente serán estables en el sistema digestivo pero se hidrolizarán sustancialmente con respecto al fármaco parental en la luz digestiva, el hígado u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

Métodos ejemplares para hacer los compuestos de la invención.

60 **[0143]** La invención también se refiere a métodos para preparar las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas de síntesis orgánica aplicables. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la técnica. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegeudus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Organic Chemistry, tercera edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. electivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En 9 volúmenes, Barry M. Trost, editor en jefe (Pergamon Press, Nueva York, impresión 1993).

[0144] A continuación se proporcionan varios métodos ejemplares para la preparación de las composiciones de la invención.

[0145] En general, las condiciones de reacción tales como la temperatura, el tiempo de reacción, los solventes y los procedimientos de elaboración, serán los comunes en la técnica para la reacción particular a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en el mismo, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C, los solventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. La preparación generalmente consiste en apagar los reactivos sin reaccionar seguidos de la partición entre un sistema de agua/capa orgánica (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

[0146] Las reacciones de oxidación y reducción se llevan a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), aunque para reducciones de hidruro metálico con frecuencia la temperatura se reduce de 0°C a -100°C, los disolventes son típicamente apróticos para reducciones y pueden ser próticos o apróticos para oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr las conversiones deseadas.

[0147] Las reacciones de condensación se llevan a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones controladas cinéticamente no equilibradas también son comunes las temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los solventes pueden ser próticos (comunes en reacciones de equilibrio) o apróticos (comunes en reacciones controladas cinéticamente).

[0148] Las técnicas sintéticas estándar, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidra (*p. ej.*, ambientes de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

Esquemas y ejemplos

[0149] Los aspectos generales de estos métodos ejemplares se describen a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos se separa, se aísla y/o se purifica opcionalmente antes de su uso en procesos posteriores.

[0150] En general, las condiciones de reacción, tales como la temperatura, el tiempo de reacción, los disolventes y los procedimientos de elaboración serán las comunes en la técnica para la reacción particular a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado en el mismo, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C, los solventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. La preparación generalmente consiste en apagar los reactivos sin reaccionar seguidos de la partición entre un sistema de agua/capa orgánica (extracción) y separar la capa que contiene el producto.

[0151] Las reacciones de oxidación y reducción se llevan a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), aunque para reducciones de hidruros metálicos frecuentemente la temperatura se reduce de 0°C a -100°C, los disolventes son típicamente apróticos para reducciones y pueden ser próticos o apróticos para oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr las conversiones deseadas.

[0152] Las reacciones de condensación se llevan a cabo típicamente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para condensaciones controladas cinéticamente no equilibradas también son comunes las temperaturas reducidas (de 0°C a 100°C). Los solventes pueden ser próticos (comunes en reacciones de equilibrio) o apróticos (comunes en reacciones controladas cinéticamente).

[0153] Las técnicas sintéticas estándar tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidra (*p. ej.*, ambientes de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

[0154] Los términos "tratado", "tratamiento" y "tratar", cuando se usan en relación con una operación química sintética, significan contacto, mezcla, reacción, permitiendo reaccionar, ponerse en contacto, y otros términos comunes en la técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se conviertan en una o más entidades químicas. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "permitir que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos" y otras expresiones comunes en la técnica de síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno "se trató", "se reaccionó", "se dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, el tratamiento indica la manera razonable y habitual en que los químicos orgánicos pueden reaccionar. Concentraciones normales (0,01M a 10M, típicamente 0,1M a 1M), temperaturas (-100°C a 250°C, típicamente -78°C a 150°C, más típicamente -78°C a 100°C, aún más típicamente 0°C a 100°C), recipientes de reacción (típicamente vidrio, plástico, metal), solventes, presiones, atmósferas (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua o nitrógeno o argón para sensibles al oxígeno o al agua), etc. a menos que se indique lo contrario. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica

se usa para seleccionar las condiciones y el aparato para "tratar" en un proceso dado. En particular, un experto en la técnica de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y el aparato razonablemente esperado para llevar a cabo con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento de la técnica.

5 **[0155]** Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares y en los ejemplos (en lo sucesivo, "esquemas ejemplares") conducen a varios análogos de la producción de materiales ejemplares específicos. Las citas citadas anteriormente que describen métodos adecuados de síntesis orgánica son aplicables a tales modificaciones.

10 **[0156]** En cada uno de los esquemas ejemplares, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o purifican (en lo sucesivo, se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; simulación de lecho móvil (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa delgada y capa delgada a pequeña escala.

20 **[0157]** Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a otro producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares y medios de intercambio iónico. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos como éteres de corona, o reactivos de extracción de líquido/iones líquido (LIX).

25 **[0158]** La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía y estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase. Un experto en la materia aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

30 **[0159]** Se puede obtener un solo estereoisómero, *p. ej.*, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (estereoquímica de compuestos de carbono, (1962) por EL Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, CH, (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

40 **[0160]** Según el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estrictina y α -metilo- β -feniletilamina (anfetamina), con componentes asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereoméricas.

50 **[0161]** Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivación quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguidos de la separación de los diastereoisómeros y la hidrólisis para producir el xanteno libre, enantioméricamente enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, como un éster de mentilo, *p. ej.*, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometilo)fenilo acetato (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro de RMN para detectar la presencia de los dos diastereoisómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los métodos para la separación de las naftilo-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) WJ Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

65

Ejemplos Sección General

[0162] En el presente documento se proporcionan varios ejemplos de métodos para la preparación de compuestos de la invención, *p. ej.*, en los ejemplos siguientes. Ciertos compuestos de la invención se pueden usar como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, se ilustra a continuación la interconversión de varios compuestos de fosfonato de la invención. Los ejemplos que no se relacionan con las reivindicaciones se proporcionan como referencia.

INTERCONVERSIONES DE LOS FOSFONATOS R-ENLACE-P(O)(OR¹)₂, R-ENLACE-P(O)(OR¹)(OH) Y R-ENLACE-P(O)(OH)₂.

[0163] Los siguientes esquemas **32-38** describen la preparación de ésteres de fosfonato de la estructura general R-enlace-P(O)(OR¹)₂, en la que los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes. Los grupos R¹ unidos a un éster de fosfonato, o precursores de los mismos, pueden cambiarse utilizando transformaciones químicas establecidas. Las reacciones de interconversión de fosfonatos se ilustran en el Esquema **S32**. El grupo R en el Esquema **32** representa la subestructura, es decir, el andamio del fármaco, al que está unido el enlace-P(O)(OR¹)₂ sustituyente, ya sea en los compuestos de la invención o en los precursores de la misma. La ruta sintética de realizar una interconversión de fosfonato, ciertos grupos funcionales en R pueden estar protegidos. Los métodos empleados para una transformación de fosfonato dada dependen de la naturaleza del sustituyente R¹ y del sustrato al que está unido el grupo fosfonato. La preparación y la hidrólisis de los ésteres de fosfonato se describen en Organic Phosphorus Compounds, GM Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, pág. 9ff.

[0164] En general, la síntesis de ésteres de fosfonato se logra mediante el acoplamiento de una amina o alcohol nucleófilo con el precursor electrofílico de fosfonato activado correspondiente. Por ejemplo, la adición de clorofosfonato a 5'-hidroxi del nucleósido es un método bien conocido para la preparación de monoésteres de fosfato de nucleósido. El precursor activado puede prepararse por varios métodos bien conocidos. Los clorofosfonatos útiles para la síntesis de los profármacos se preparan a partir del 1,3-propanodiol sustituido (Wissner, et al, (1992) J. Med Chem. 35: 1650). Los clorofosfonatos se producen por oxidación de los clorofosfolanos correspondientes (Anderson, et al, (1984) J. Org. Chem. 49: 1304) que se obtienen por reacción del diol sustituido con tricloruro de fósforo. Alternativamente, el agente clorofosfonato se fabrica tratando 1,3-dioles sustituidos con cloruro de fósforo (Patois, et al., (1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1577). Las especies de clorofosfonato también pueden generarse in situ a partir de los correspondientes fosfitos cíclicos (Silverburg, et al., (1996) Tetrahedron lett., 37: 771-774), que a su vez pueden estar hechos de clorofosfolano o intermediario de fosforamidato. El intermedio de fosforofluoridato preparado a partir de pirofosfato o ácido fosfórico también puede actuar como precursor en la preparación de profármacos cíclicos (Watanabe et al., (1988) Tetrahedron lett., 29: 5763-66).

[0165] Los profármacos de fosfonato de la presente invención también pueden prepararse a partir del ácido libre mediante reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem. 57: 6331), y otros reactivos de acoplamiento al ácido que incluyen, entre otros, carbodiimidias (Alexander, et al, (1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59: 1853; Casara et al, (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett 2: 145; Ohashi et al, (1988) Tetrahedron Lett., 29: 1189), y sales de benzotriazoliloxitris-(dimetilamino)fosfonio (Campagne et al (1993) Tetrahedron Lett. 34: 6743).

[0166] Los haluros de arilo experimentan una reacción catalizada por Ni⁺² con derivados de fosfito para dar compuestos que contienen fosfonato de arilo (Balthazar, et al. (1980) J. Org. Chem. 45: 5425). Los fosfonatos también se pueden preparar a partir del clorofosfonato en presencia de un catalizador de paladio usando triflatos aromáticos (Petakis y otros (1987) J. Am. Chem. Soc. 109: 2831; Lu y otros (1987) Synthesis 726). En otro método, los ésteres de fosfonato de arilo se preparan a partir de fosfatos de arilo bajo condiciones de reordenamiento aniónico (Melvin (1981) Tetrahedron Lett. 22: 3375; Casteel et al (1991) Synthesis, 691). Las sales de arilo N-alcoxi con derivados de metales alcalinos de fosfonato de alquilo cíclico proporcionan síntesis general para los enlazadores heteroaril-2-fosfonato (Redmore (1970) J. Org. Chem. 35: 4114). Estos métodos mencionados anteriormente también pueden extenderse a compuestos donde el grupo W⁵ es un heterociclo. Los profármacos cíclicos de 1,3-propanilo de los fosfonatos también se sintetizan a partir de diácidos fosfónicos y propano-1,3-dioles sustituidos usando un reactivo de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de una base (*p. ej.*, piridina). Otros agentes de acoplamiento basados en carbodiimida, como la 1,3-disopropilcarbodiimida o el reactivo soluble en agua, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (EDCI) también se pueden utilizar para la síntesis de profármacos de fosfonato cíclico.

[0167] La conversión de un diéster de fosfonato **S32,1** en el monoéster de fosfonato **S32,2** correspondiente (Esquema 32, Reacción 1) se realiza por varios métodos. Por ejemplo, el éster **S32,1** en el que R¹ es un grupo aralquilo tal como bencilo, se convierte en el compuesto monoéster **S32,2** por reacción con una base orgánica terciaria tal como diazabicyclooctano (DABCO) o quinuclidina, como se describe en J. Org. Chem. (1995) 60: 2946. La reacción se realiza en un disolvente de hidrocarburo inerte tal como tolueno o xileno, a aproximadamente 110°C. La conversión del diéster **S32,1** en el que R¹ es un grupo arilo tal como fenilo, o un grupo alqueno tal como alilo, en el monoéster **S32,2** se efectúa por tratamiento del éster **S32,1** con una base tal como sodio acuoso hidróxido en acetonitrilo o hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. Los diésteres de fosfonato **S32,1** en los que uno de los

grupos R¹ es aralquilo, como el bencilo, y el otro es alquilo, se convierten en los monoésteres **S32,2** en los que R¹ es alquilo por hidrogenación, *p. ej.*, utilizando un catalizador de paladio sobre carbono. Los diésteres de fosfonato en los que los dos grupos R¹ son alqueno, como el alilo, se convierten en el monoéster **S32,2** en el que R¹ es alqueno, por tratamiento con clorotris(trifenilfosfina) rodio (catalizador de Wilkinson) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en la presencia de diazabicyclooctano, *p. ej.*, utilizando el procedimiento descrito en J. Org. Chem. (1973)₃₈: 3224, para la escisión de carboxilatos de alilo.

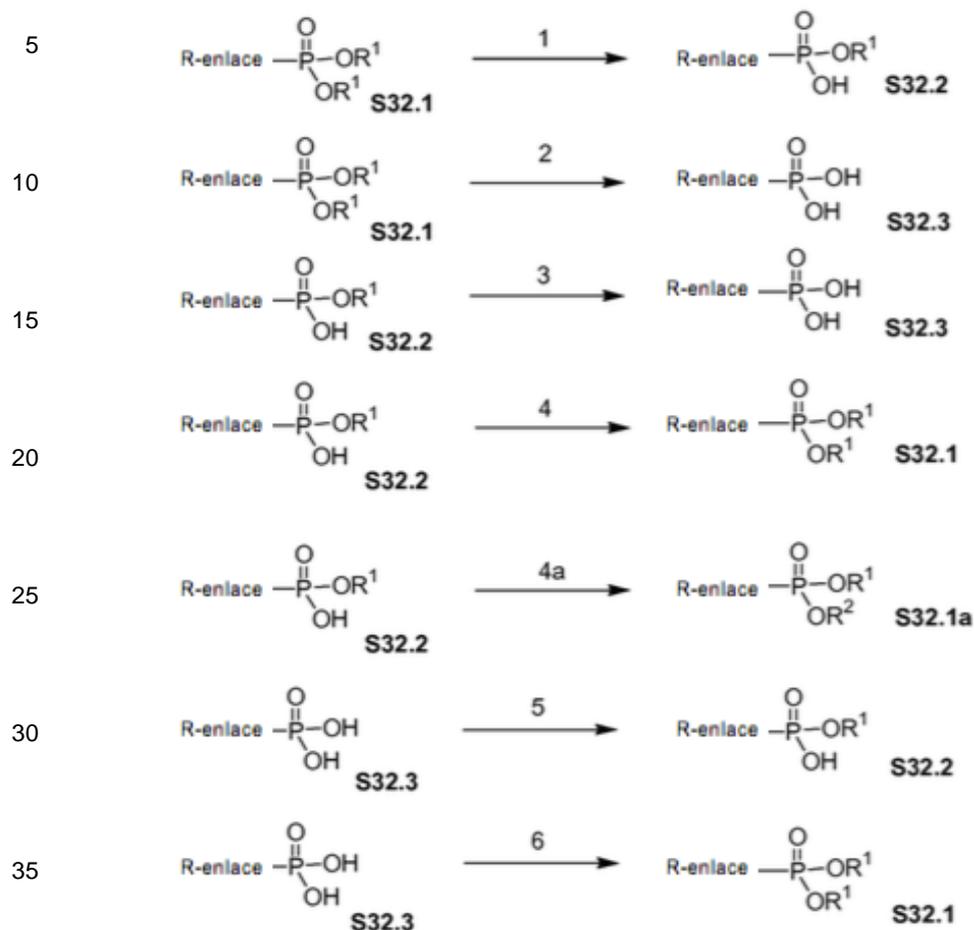
[0168] La conversión de un diéster de fosfonato **S32,1** o un monoéster de fosfonato **S32,2** en el correspondiente ácido fosfónico **S32,3** (Esquema 32, Reacciones 2 y 3) se puede efectuar mediante la reacción del diéster o el monoéster con bromuro de trimetilsililo, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1979) 739. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como, *p. ej.*, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente de sililación tal como bis(trimetilsililo)trifluoroacetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato **S32,2** en el que R¹ es aralquilo tal como bencilo, se convierte en el correspondiente ácido fosfónico **S32,3** por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, o por tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente etéreo tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato **S32,2** en el que R¹ es alqueno tal como, *p. ej.*, alilo, se convierte en el ácido fosfónico **S32,3** por reacción con el catalizador de Wilkinson en un disolvente orgánico acuoso, por ejemplo en acetonitrilo acuoso al 15% o en etanol acuoso, por ejemplo utilizando el procedimiento descrito en Helv. Chim. Acta. (1985) 68: 618. La hidrogenólisis catalizada por paladio de los ésteres de fosfonato **S32,1**, en donde R¹ es bencilo, se describe en J. Org. Chem. (1959) 24: 434. La hidrogenólisis catalizada por platino de los ésteres de fosfonato **S32,1** en la que R¹ es fenilo se describe en J. Am. Chem. Soc. (1956) 78: 2336.

[0169] La conversión de un monoéster de fosfonato **S32,2** en un diéster de fosfonato **S32,1** (Esquema 32, Reacción 4) en la que el grupo R¹ recién introducido es alquilo, aralquilo, haloalquilo, tal como cloroetilo, o aralquilo, se efectúa en un número de reacciones en las que el sustrato **S32,2** reacciona con un compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento. Típicamente, el segundo grupo éster fosfonato es diferente al primer grupo éster fosfonato introducido, es decir, R¹ es seguido por la introducción de R² donde cada uno de R¹ y R² es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo o aralquilo (Esquema 32, Reacción 4a) por lo que **S32,2** se convierte a **S32,1a**. Agentes de acoplamiento adecuados son los empleados para la preparación de ésteres de carboxilato e incluyen una carbodiimida como dicitclohexilcarbodiimida, en cuyo caso la reacción se realiza preferiblemente en un solvente orgánico básico como piridina o (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio hexafluorofosfato (PYBOP, Sigma), en cuyo caso la reacción se realiza en un disolvente polar como la dimetilformamida, en presencia de una base orgánica terciaria como la diisopropiletilamina o Aldrithiol-2 (Aldrich), en cuyo caso la reacción se lleva a cabo en una base solvente tal como piridina, en presencia de una triaril fosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, la conversión del monoéster fosfonato **S32,2** al diéster **S32,1** se efectúa mediante el uso de la reacción de Mitsunobu, como se describe anteriormente. El sustrato se hace reaccionar con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de dietil azodicarboxilato y una triarilfosfina tal como trifenilfosfina. Alternativamente, el monoéster de fosfonato **S32,2** se transforma en el diéster de fosfonato **S32,1**, en el que el grupo R¹ introducido es alqueno o aralquilo, por reacción del monoéster con el haluro R¹Br, en el que R¹ es como alqueno o aralquilo. La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Alternativamente, el monoéster de fosfonato se transforma en el diéster de fosfonato en un procedimiento de dos pasos. En el primer paso, el monoéster de fosfonato **S32,2** se transforma en el análogo de cloro RP(O)(OR¹)Cl por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, GM Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, y el producto RP(O)(OR¹)Cl obtenido de este modo se hace reaccionar con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de una base tal como trietilamina, para proporcionar el diéster de fosfonato **S32,1**.

[0170] Un ácido fosfónico R-enlace-P(O)(OH)₂ se transforma en un monoéster de fosfonato RP(O)(OR¹) (OH) (Esquema 32, Reacción 5) por medio de los métodos descritos anteriormente para la preparación del diéster de fosfonato R-enlace-P(O)(OR¹)₂ **S32,1**, excepto que solo se emplea una proporción molar del componente R¹OH o R¹Br. Los fosfonatos de dialquilo pueden prepararse de acuerdo con los métodos de: Quast et al (1974) Synthesis 490; Stowell et al (1990) Tetrahedron Lett. 3261; US 5663159.

[0171] Un ácido fosfónico R-enlace-P(O)(OH)₂ **S32,3** se transforma en un diéster de fosfonato R-enlace-P(O)(OR¹)₂ **S32,1** (Esquema 32, Reacción 6) mediante una reacción de acoplamiento con el compuesto hidroxilo R¹OH, en presencia de un agente de acoplamiento tal como Aldrithiol-2 (Aldrich) y trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente básico tal como piridina. Alternativamente, los ácidos fosfónicos **S32,3** se transforman en ésteres fosfónicos **S32,1** en los que R¹ es arilo, por medio de una reacción de acoplamiento que emplea, *p. ej.*, dicitclohexilcarbodiimida en piridina a aproximadamente 70°C. Alternativamente, los ácidos fosfónicos **S32,3** se transforman en ésteres fosfónicos **S32,1** en los que R¹ es alqueno, mediante una reacción de alquilación. El ácido fosfónico reacciona con el bromuro de alqueno R¹Br en un solvente orgánico polar tal como una solución de acetonitrilo a temperatura de reflujo, la presencia de una base tal como carbonato de cesio, para proporcionar el éster fosfónico **S32,1**.

Esquema 32



40 Preparación de carbamatos de fosfonato.

45 **[0172]** Los ésteres de fosfonato pueden contener un enlace carbamato. La preparación de carbamatos se describe en Com- prehensive Organic Functional Group Transformations, AR Katritzky, ed., Pergamon, 1995, vol. 6, p. 416ff, y en Organic Functional Group Preparations, por SR Sandler y W. Karo, Academic Press, 1986, pág. 260ff. El grupo carbamoilo puede formarse por reacción de un grupo hidroxilo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, que incluyen las enseñanzas de Ellis, US 2002/0103378 A1 y Hajima, US 6018049.

50 **[0173]** El Esquema 33 ilustra varios métodos mediante los cuales se sintetiza el enlace carbamato. Como se muestra en el Esquema 33, en la reacción general que genera carbamatos, un alcohol **S33,1**, se convierte en el derivado activado **S33,2** en el que Lv es un grupo saliente tal como halo, imidazolilo, benzotriazolilo y similares, como se describe en el presente documento. El derivado activado **S33,2** se hace reaccionar luego con una amina **S33,3**, para proporcionar el producto de carbamato **S33,4**. Los Ejemplos 1-7 en el Esquema 33 representan métodos por los cuales se efectúa la reacción general. Los ejemplos 8 a 10 ilustran métodos alternativos para la preparación de carbamatos.

55 **[0174]** El Esquema 33, Ejemplo 1 ilustra la preparación de carbamatos que emplean un derivado de cloroformilo del alcohol **S33,5**. En este procedimiento, el alcohol **S33,5** se hace reaccionar con fosgeno, en un disolvente inerte como el tolueno, a aproximadamente 0°C, como se describe en Org. Syn. Col. Vol. 3, 167, 1965, o con un reactivo equivalente tal como cloroformiato de triclorometoxi, como se describe en Org. Syn. Col. Vol. 6, 715, 1988, para proporcionar el cloroformato **S33,6**. El último compuesto se hace reaccionar luego con el componente de amina **S33,3**, en presencia de una base orgánica o inorgánica, para proporcionar el carbamato **S33,7**. Por ejemplo, el compuesto de cloroformilo **S33,6** se hace reaccionar con la amina **S33,3** en un disolvente miscible en agua tal como tetrahidrofurano, en presencia de hidróxido de sodio acuoso, como se describe en Org. Syn. Col. Vol. 3, 167, 1965, para producir el carbamato **S33,7**. Alternativamente, la reacción se realiza en diclorometano en presencia de una base orgánica tal como diisopropilamina o dimetilaminopiridina.

65

[0175] El esquema 33, ejemplo 2, representa la reacción del compuesto de cloroformiato **S33,6** con imidazol para producir el imidazolide **S33,8**. El producto de imidazolida se hace reaccionar luego con la amina **S33,3** para producir el carbamato **S33,7**. La preparación de la imidazolida se realiza en un disolvente aprótico como el diclorometano a 0°, y la preparación del carbamato se realiza en un disolvente similar a temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de una base como la dimetilaminopiridina, como se describe en J. Medicine. Chem., 1989, 32, 357.

[0176] El Esquema 33, Ejemplo 3, representa la reacción del cloroformiato **S33,6** con un compuesto de hidroxilo activado R"OH, para producir el éster de carbonato mixto **S33,10**. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte como éter o diclorometano., en presencia de una base tal como dicitclohexilamina o trietilamina. El componente hidroxilo R"OH se selecciona del grupo de compuestos **S33,19 - S33,24** que se muestra en el Esquema 33, y compuestos similares. Por ejemplo, si el componente R"OH es hidroxibenzotriazol **S33,19**, N-hidroxisuccinimida **S33,20**, o pentaclorofenol, **S33,21**, el carbonato mixto **S33,10** se obtiene por reacción del cloroformato con el compuesto hidroxilado en un disolvente etéreo en presencia de dicitclohexilamina, como se describe en Can. J. Chem., 1982, 60, 976. Una reacción similar en la que el componente R"OH es pentafluorofenol **S33,22** o 2-hidroxipiridina **S33,23** se realiza en una solución etérea disolvente en presencia de trietilamina, como se describe en Syn., 1986, 303 y Chem. Ber. 118, 468, 1985.

[0177] El Esquema 33, Ejemplo 4, ilustra la preparación de carbamatos en los que se emplea un alquilocarbonilimidazol **S33,8**. En este procedimiento, se hace reaccionar un alcohol **S33,5** con una cantidad equimolar de carbonilo diimidazol **S33,11** para preparar el intermedio **S33,8**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico tal como diclorometano o tetrahidrofurano. El aciloxiimidazol **S33,8** se hace reaccionar luego con una cantidad equimolar de la amina R'NH₂ para proporcionar el carbamato **S33,7**. La reacción se realiza en un disolvente orgánico aprótico como el diclorometano, como se describe en Tet. Lett., 42, 2001, 5227, para proporcionar el carbamato **S33,7**.

[0178] El Esquema 33, Ejemplo 5 ilustra la preparación de carbamatos por medio de un alcoxycarbonil-benzotriazol intermedio **S33,13**. En este procedimiento, se hace reaccionar un alcohol ROH a temperatura ambiente con una cantidad equimolar de cloruro de benzotriazol carbonilo **S33,12**, para proporcionar el producto alcoxycarbonilo **S33,13**. La reacción se realiza en un disolvente orgánico tal como benceno o tolueno, en presencia de una amina orgánica terciaria tal como trietilamina, como se describe en Synthesis., 1977, 704. El producto se hace reaccionar luego con la amina R'NH₂ para proporcionar carbamato **S33,7**. La reacción se realiza en tolueno o etanol, a temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C como se describe en Synthesis., 1977, 704.

[0179] El Esquema 33, Ejemplo 6 ilustra la preparación de carbamatos en la cual un carbonato (R"O)₂CO, **S33,14**, se hace reaccionar con un alcohol **S33,5** para producir el intermedio intermedio de alquilocarbonilo **S33,15**. Este último reactivo luego se reaccionó con la amina R'NH₂ para producir el carbamato **S33,7**. El procedimiento en el cual el reactivo **S33,15** se deriva del hidroxibenzotriazol **S33,19** se describe en Synthesis, 1993, 908; el procedimiento en el cual el reactivo **S33,15** se deriva de N-hidroxisuccinimida **S33,20** se describe en Tet. Lett., 1992, 2781; el procedimiento en el que el reactivo **S33,15** se deriva de 2-hidroxipiridina **S33,23** se describe en Tet. Lett., 1991, 4251; el procedimiento en el que el reactivo **S33,15** se deriva del 4-nitrofenol **S33,24** se describe en Synthesis. 1993, 103. La reacción entre cantidades equimolares del alcohol ROH y el carbonato **S33,14** se realiza de forma inerte. Disolvente orgánico a temperatura ambiente.

[0180] El Esquema 33, Ejemplo 7 ilustra la preparación de carbamatos a partir de azidas de alcoxycarbonilo **S33,16**. En este procedimiento, un cloroformiato de alquilo **S33,6** se hace reaccionar con una azida, por ejemplo azida sódica, para proporcionar la azida de alcoxycarbonilo **S33,16**. El último compuesto se hace reaccionar luego con una cantidad equimolar de la amina R'NH₂ para proporcionar el carbamato **S33,7**. La reacción se realiza a temperatura ambiente en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, *p. ej.*, como se describe en Synthesis., 1982, 404.

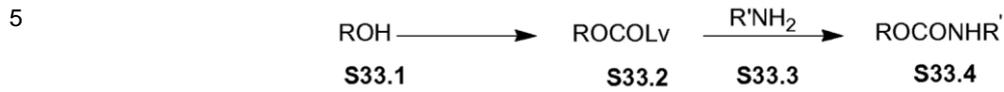
[0181] El Esquema 33, Ejemplo 8 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y el derivado de cloroformilo de una amina **S33,17**. En este procedimiento, que se describe en Synthetic Organic Chemistry, RB Wagner, HD Zook, Wiley, 1953, pág. 647, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un disolvente aprótico como el acetonitrilo, en presencia de una base como la trietilamina, para proporcionar el carbamato **S33,7**.

[0182] El Esquema 33, Ejemplo 9 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y un isocianato **S33,18**. En este procedimiento, que se describe en Química Orgánica Sintética, RB Wagner, HD Zook, Wiley, 1953, pág. 645, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un disolvente aprótico como éter o diclorometano y similares, para proporcionar el carbamato **S33,7**.

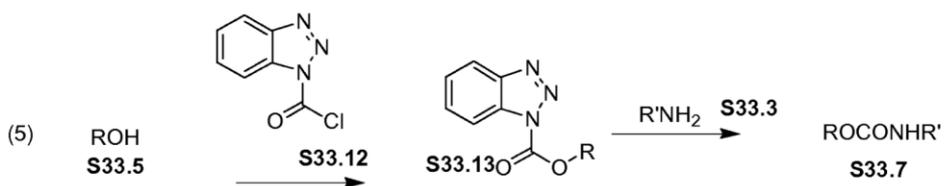
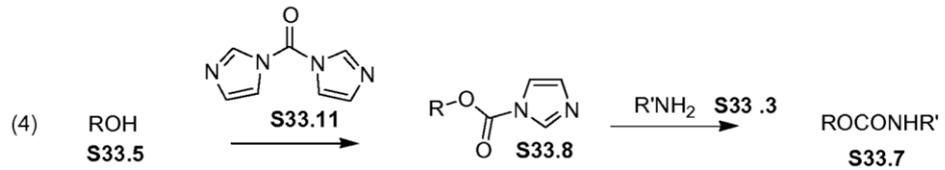
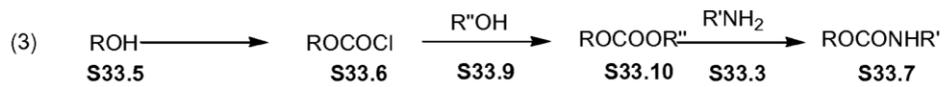
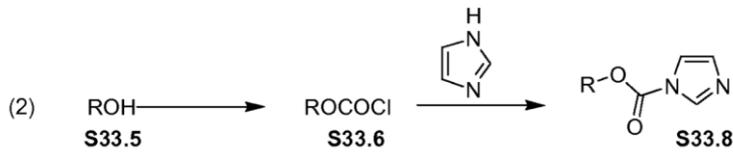
[0183] El Esquema 33, Ejemplo 10 ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y una amina R'NH₂. En este procedimiento, que se describe en Chem. Lett. 1972, 373, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un disolvente orgánico aprótico como tetrahidrofurano, en presencia de una base terciaria como trietilamina y selenio. El monóxido de carbono se pasa a través de la solución y la reacción procede para proporcionar el carbamato **S33,7**.

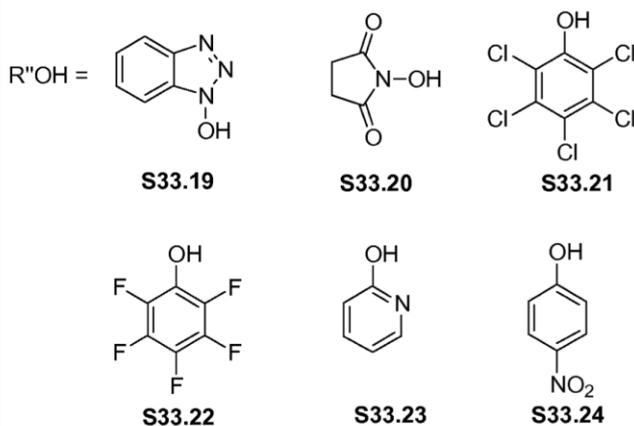
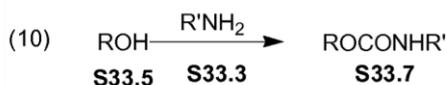
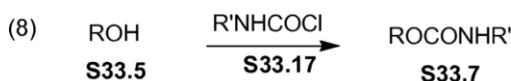
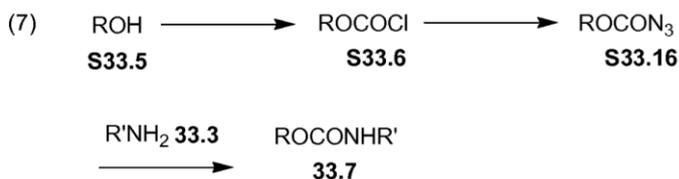
Esquema 33. Preparación de carbamatos

Reacción general



Ejemplos





PREPARACIÓN DE BISAMIDATOS, MONOAMIDATOS, DIÉSTERES Y MONOÉSTERES DE FOSFONATO SUSTITUIDOS CON CARBOALKOXI.

[0184] Se dispone de varios métodos para la conversión de ácidos fosfónicos en amidatos y ésteres. En un grupo de métodos, el ácido fosfónico se convierte en un intermedio activado aislado, como un cloruro de fosforilo, o el ácido fosfónico se activa in situ para reaccionar con una amina o un compuesto hidroxilo.

[0185] La conversión de ácidos fosfónicos en cloruros de fosforilo se realiza por reacción con cloruro de tionilo, *p. ej.*, como se describe en J. Gen. Chem. URSS, 1983, 53, 480, Zh. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063, o J. Org. Chem., 1994, 59, 6144, o por reacción con cloruro de oxalilo, como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251, o J. Org. Chem., 1994, 59, 6144, o por reacción con pentacloruro de fósforo, como se describe en J. Org. Chem., 2001, 66, 329, o en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372. Los cloruros de fosforilo resultantes se hacen reaccionar luego con aminas o compuestos hidroxilo en presencia de una base para proporcionar los productos de amidato o éster.

[0186] Los ácidos fosfónicos se convierten en derivados de imidazolilo activados por reacción con carbonilo diimidazol, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Com. (1991) 312, o Nucleosides & Nucleotides (2000) 19: 1885. Los derivados de sulfonyloxi activados se obtienen por reacción de ácidos fosfónicos con cloruro de

triclorometilsulfonilo o con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo, como se describe en Tet. Letón. (1996) 7857, o Bioorg. Medicine. Chem. Lett. (1998) 8: 663. Los derivados de sulfoniloxi activados se hacen reaccionar luego con aminas o compuestos hidroxilo para proporcionar amidatos o ésteres.

5 **[0187]** Alternativamente, el ácido fosfónico y el reactivo amina o hidroxilo se combinan en presencia de un agente de acoplamiento de diimida. La preparación de amidatos y ésteres fosfónicos mediante reacciones de acoplamiento en presencia de dicitlohexilcarbodiimida se describe, *p. ej.*, en J. Chem. Soc., Chem. Com. (1991) 312 o Coll. Czech. Chem. Com. (1987) 52: 2792. El uso de dimetilaminopropilo carbodiimida de etilo para la activación y el acoplamiento de ácidos fosfónicos se describe en Tet. Lett., (2001) 42: 8841, o Nucleosides & Nucleotides (2000) 19: 1885.

10 **[0188]** Se han descrito varios reactivos de acoplamiento adicionales para la preparación de amidatos y ésteres a partir de ácidos fosfónicos. Los agentes incluyen Aldrithiol-2, y PYBOP y BOP, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, y J. Med. Chem. (1997) 40: 3842, mesitileno-2-sulfonilo-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), como se describe en J. Med. Chem. (1996) 39: 4958, difenilfosforilo azida, como se describe en J. Org. Chem. (1984) 49: 1158, 1-(2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT) como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 1013, hexafluorofosfato de bromotris(dimetilo-amino)fosfonio (BroP), como se describe en Tet. Lett., (1996) 37: 3997, 2-cloro-5,5-dimetilo-2-oxo-1,3,2-dioxafosfinano, como se describe en Nucleosides Nucleotides 1995, 14, 871, y clorofosfato de difenilo, como se describe en J. Med. Chem., 1988, 31, 1305.

20 **[0189]** Los ácidos fosfónicos se convierten en amidatos y ésteres por medio de la reacción de Mitsunobu, en la que el ácido fosfónico y el reactivo amina o hidroxilo se combinan en presencia de una triarilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo. El procedimiento se describe en org. Lett., 2001, 3, 643, o J. Med. Chem., 1997, 40, 3842.

25 **[0190]** Los ésteres fosfónicos también se obtienen por la reacción entre ácidos fosfónicos y compuestos halo, en presencia de una base adecuada. El método se describe, *p. ej.*, en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1993, 19, 2303, o J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o Tet. Lett., 2002, 43, 1161,

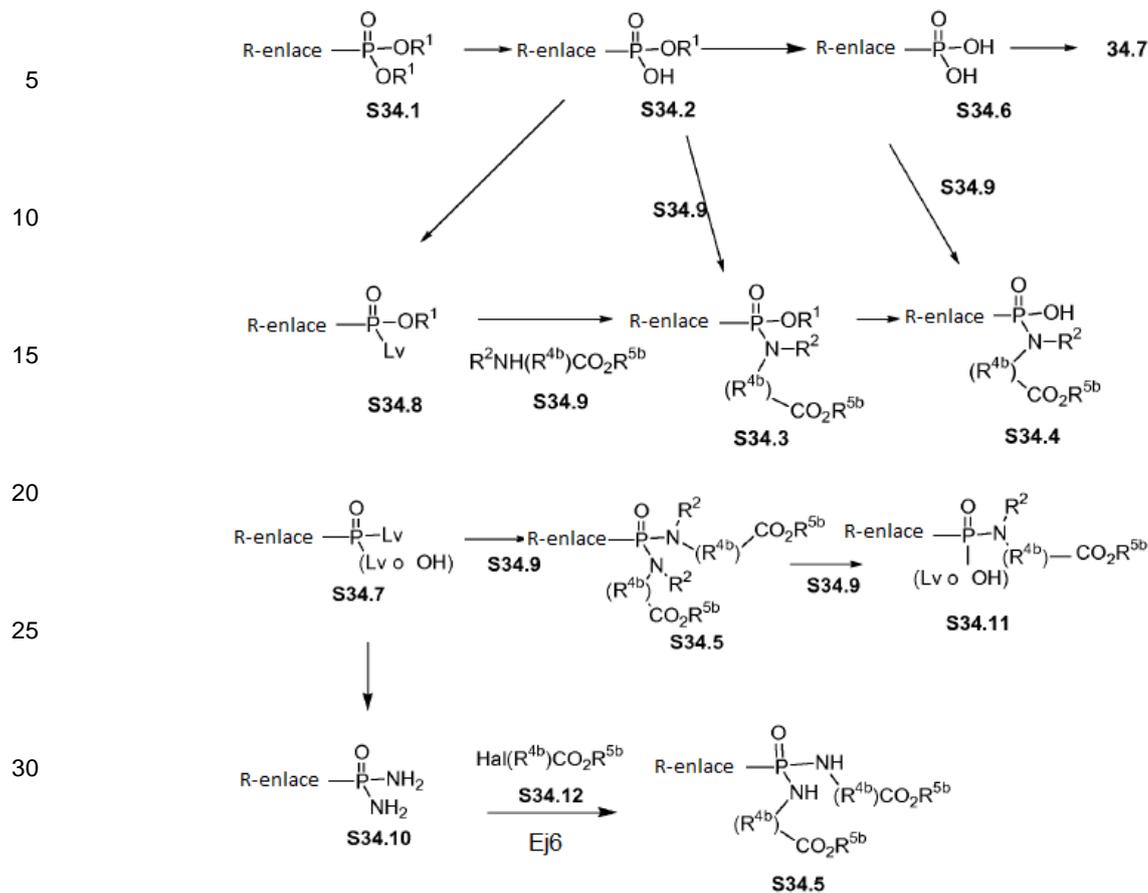
30 **[0191]** Los esquemas **34-37** ilustran la conversión de ésteres de fosfonato y ácidos fosfónicos en fosfonbisamidatos subalquilados de carboalcoxi (Esquema **34**), fosfonamidatos (Esquema **35**), monoésteres de fosfonato (Esquema **36**) y diésteres de fosfonato (Esquema **37**). El esquema **38** ilustra la síntesis de reactivos de gem-dialquilo amino fosfonato.

35 **[0192]** El esquema **34** ilustra diversos métodos para la conversión de diésteres de fosfonato **S34,1** en fosfonbisamidatos **S34,5**. El diéster **S34,1**, preparado como se describe anteriormente, se hidroliza, ya sea al monoéster **S34,2** o al ácido fosfónico **S34,6**. Los métodos empleados para estas transformaciones se describen anteriormente. El monoéster **S34,2** se convierte en el monoamidato **S34,3** por reacción con un aminoéster **S34,9**, en el que el grupo R² es H o alquilo; el grupo R^{4b} es un resto alquileo divalente tal como, *p. ej.*, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CH(CH(CH₃)₂), CH(CH₂Ph) y similares, o un grupo de cadena lateral presente en aminoácidos naturales o modificados; y el grupo R^{5b} es alquilo C₁-C₁₂, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo; arilo C₆-C₂₀, tal como fenilo o fenilo sustituido; o arilalquilo C₆-C₂₀, tal como bencilo o bencilhidrido. Los reactivos se combinan en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, por ejemplo dicitlohexilo carbodiimida, como se describe en J. Am. Chem. Soc., (1957) 79: 3575, opcionalmente en presencia de un agente activador tal como hidroxibenzotriazol, para producir el producto de amidato **S34,3**. La reacción de formación de amidato también se efectúa en presencia de agentes de acoplamiento tales como BOP, como se describe en J. Org. Chem. (1995) 60:5214, Aldrithiol, PYBOP y agentes de acoplamiento similares utilizados para la preparación de amidatos y ésteres. Alternativamente, los reactivos **S34,2** y **S34,9** se transforman en el monoamidato **S34,3** por medio de una reacción de Mitsunobu. La preparación de amidatos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe en J. Med. Chem. (1995) 38: 2742. Cantidades equimolares de los reactivos se combinan en un disolvente inerte, como tetrahidrofurano, en presencia de una triarilo fosfina y un dialquilo azodicarboxilato. El éster monoamidato **S34,3** obtenido de este modo se transforma luego en ácido amónico fosfónico **S34,4**. Las condiciones utilizadas para la reacción de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo R¹, como se describió anteriormente. El amidato de ácido fosfónico **S34,4** luego reacciona con un aminoéster **S34,9**, como se describe anteriormente, para producir el producto de bisamidato **S34,5**, en el que los sustituyentes amino son iguales o diferentes. Alternativamente, el ácido fosfónico **S34,6** se puede tratar con dos reactivos de aminoéster diferentes de forma simulativa, es decir, **S34,9**, donde R², R^{4b} o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de productos de bisamidato **S34,5** puede entonces separarse, *p. ej.*, mediante cromatografía.

60

65

Esquema 34



[0193] Un ejemplo de este procedimiento se muestra en el Esquema 34, Ejemplo 1, En este procedimiento, se hace reaccionar un dibencilfosfonato **S34,14** con diazabiciclooctano (DABCO) en tolueno a reflujo, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 2946, para proporcionar el fosfonato de monobencilo **S34,15**. El producto se hace reaccionar luego con cantidades equimolares de etilo alaninato **S34,16** y dicitlohexilcarbodiimida en piridina, para producir el producto de amidato **S34,17**. Luego se elimina el grupo bencilo, por ejemplo mediante hidrogenolisis sobre un catalizador de paladio, para dar el producto monoácido **S34,18** que puede ser inestable según J. Med. Chem. (1997) 40 (23): 3842. Este compuesto **S34,18** se hace reaccionar luego en una reacción de Mitsunobu con leucinato de etilo **S34,19**, trifenilo fosfina y dietilazodicarboxilato, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 2742, para producir el producto bisamidato **S34,20**.

[0194] Usando los procedimientos anteriores, pero empleando en lugar de leucinato de etilo **S34,19** o alaninato de etilo **S34,16**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**.

[0195] Alternativamente, el ácido fosfónico **S34,6** se convierte en el bisamidato **S34,5** mediante el uso de las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente. La reacción se realiza en una etapa, en cuyo caso los sustituyentes relacionados con el nitrógeno presentes en el producto **S34,5** son iguales, o en dos etapas, en cuyo caso los sustituyentes relacionados con el nitrógeno pueden ser diferentes.

[0196] Se muestra un ejemplo del método en el Esquema 34, Ejemplo 2. En este procedimiento, se hace reaccionar un ácido fosfónico **S34,6** en solución de piridina con exceso de fenilalaninato de etilo **S34,21** y dicitlohexilcarbodiimida, *p. ej.*, como se describe en J. Chem.Soc., Chem. Comm., 1991, 1063, para dar el producto bisamidato **S34,22**.

[0197] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de fenilalaninato de etilo, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**.

[0198] Como alternativa adicional, el ácido fosfónico **S34,6** se convierte en el derivado **S34,7** mono o bis-activado, en el que Lv es un grupo saliente tal como cloro, imidazolilo, triisopropilbencenosulfonilo, etc. La conversión de fosfonilo. Los ácidos en los cloruros **S34,7** (Lv = Cl) se efectúan por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se ha descrito en Compuestos orgánicos de fósforo, GM Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley,

1976, pág. 17. La conversión de ácidos fosfónicos en monoimidazolidos **S34,7** (Lv = imidazolilo) se describe en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 y en J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312. Alternativamente, el ácido fosfónico se activa por reacción con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo, como se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885. El producto activado se hace reaccionar luego con el aminoéster **S34,9**, en la presencia de una base, para dar el bisamidato **S34,5**. La reacción se realiza en una etapa, en cuyo caso los sustituyentes de nitrógeno presentes en el producto **S34,5** son iguales, o en dos etapas, a través del intermedio **S34,11**, en cuyo caso los sustituyentes de nitrógeno pueden ser diferentes.

[0199] Los ejemplos de estos métodos se muestran en el Esquema 34, Ejemplos 3 y 5, en el procedimiento ilustrado en el Esquema 34, Ejemplo 3, un ácido fosfónico **S34,6** reacciona con diez equivalentes molares de cloruro de tionilo, como se describe en Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063, para dar el compuesto dicloro **S34,23**. El producto se hace reaccionar luego a la temperatura de reflujo en un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, y en presencia de una base tal como trietilamina, con serinato de butilo **S34,24** para proporcionar el producto de bisamidato **S34,25**.

[0200] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de serinato de butilo **S34,24**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**.

[0201] En el procedimiento ilustrado en el Esquema 34, Ejemplo 5, se hace reaccionar el ácido fosfónico **S34,6**, como se describe en J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312, con carbonilo diimidazol para dar la imidazolida **S34.S32**. A continuación, el producto se hace reaccionar en una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente, con un equivalente molar de alaninato de etilo **S34,33** para producir el producto monodispuesto **S34.S34**. El último compuesto se hace reaccionar luego con carbonilo diimidazol para producir el compuesto intermedio activado **S34,35**, y el producto se hace reaccionar, en las mismas condiciones, con N-metilalaninato de etilo **S34,33a** para dar el producto de bisamidato **S34,36**.

[0202] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de alaninato de etilo **S34,33** o N-metilalaninato de etilo **S34,33a**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**.

[0203] El monoamidato intermedio **S34,3** también se prepara a partir del monoéster **S34,2** convirtiendo el monoéster en el derivado activado **S34,8** en el que Lv es un grupo saliente tal como halo, imidazolilo, etc., usando los procedimientos descritos encima. El producto **S34,8** se hace reaccionar luego con un aminoéster **S34,9** en presencia de una base tal como piridina, para dar un producto de monoamidato intermedio **S34,3**. El último compuesto se convierte luego, mediante la eliminación del grupo R¹ y el acoplamiento del producto con el aminoéster **S34,9**, como se describió anteriormente, en el bisamidato **S34,5**.

[0204] Un ejemplo de este procedimiento, en el que el ácido fosfónico se activa por conversión al derivado cloro **S34,26**, se muestra en el Esquema 34, Ejemplo 4. En este procedimiento, el éster monobencílico fosfónico **S34,15** reacciona, en diclorometano, con cloruro de tionilo, como se describe en Tet. Letters., 1994, 35, 4097, para proporcionar el cloruro de fosforilo **S34,26**. Luego, el producto se hace reaccionar en solución de acetonitrilo a temperatura ambiente con un equivalente molar de 3-amino-2-metilpropionato de etilo **S34,27** para producir el producto de monoamidato **S34,28**. El último compuesto se hidrogena en acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5% sobre carbono para producir el producto monoácido **S34,29**. El producto se somete a un procedimiento de acoplamiento con Mitsunobu, con cantidades equimolares de butilo alaninato **S34,30**, trifenilo fosfina, dietilazodicarboxilato y trietilamina en tetrahidrofurano, para dar el producto bisamidato **S34,31**.

[0205] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 3-amino-2-metilpropionato de etilo **S34,27** o alaninato de butilo **S34,30**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**.

[0206] El derivado de ácido fosfónico activado **S34,7** también se convierte en el bisamidato **S34,5** a través del compuesto diamino **S34,10**. La conversión de derivados del ácido fosfónico activado, como los cloruros de fosforilo, en los correspondientes análogos amino **S34,10**, por reacción con amoníaco, se describe en Organic Phosphorus Compounds, GM Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976. El compuesto bisamino **S34,10** luego reacciona a temperatura elevada con un haloéster **S34,12** (Hal = halógeno, es decir, F, Cl, Br, I), en un disolvente orgánico polar como dimetilformamida, en presencia de una base como 4, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o carbonato de potasio, para producir el bisamidato **S34,5**. Alternativamente, **S34,6** se puede tratar con dos reactivos de amino éster diferentes de forma simulativa, es decir, **S34,12** donde R^{4b} o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de productos de bisamidato **S34,5** puede entonces separarse, *p. ej.*, mediante cromatografía.

[0207] Un ejemplo de este procedimiento se muestra en el Esquema 34, Ejemplo 6. En este método, un diclorofosfonato **S34,23** se hace reaccionar con amoníaco para producir la diamida **S34,37**. La reacción se realiza en solución acuosa, alcohólica o alcohólica acuosa, a temperatura de reflujo. El compuesto diamino resultante se hace reaccionar luego con dos equivalentes molares de 2-bromo-3-metilbutirato de etilo **S34,38**, en un disolvente orgánico polar tal como N-metilpirrolidinona a aprox. 150°C, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio, para proporcionar el producto de

bisamidato **S34,39**.

[0208] Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 2-bromo-3-metilbutirato de etilo **S34,38**, se obtienen diferentes haesteres **S34,12**, los productos correspondientes **S34,5**.

[0209] Los procedimientos mostrados en el Esquema 34 también son aplicables a la preparación de bisamidatos en los cuales el resto de amonio no incorpora diferentes grupos funcionales. El Esquema 34, Ejemplo 7 ilustra la preparación de bisamidatos derivados de tirosina. En este procedimiento, la monoimidazolida **S34,32** se hace reaccionar con propilo tirosinato **S34,40**, como se describe en el Ejemplo 5, para producir el monoamidato **S34,41**, El producto se hace reaccionar con carbonilo diimidazol para dar la imidazolida **S34,42**, y este material se hace reaccionar con un equivalente molar adicional de propilo tirosinato para producir el producto bisamidato **S34,43**.

[0210] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de tirosinato de propilo **S34,40**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S34,5**. Los aminoésteres empleados en las dos etapas del procedimiento anterior pueden ser iguales o diferentes, de modo que se preparan bisamidatos con los mismos o diferentes sustituyentes amino.

[0211] El esquema 35 ilustra métodos para la preparación de monoamidatos de fosfonato.

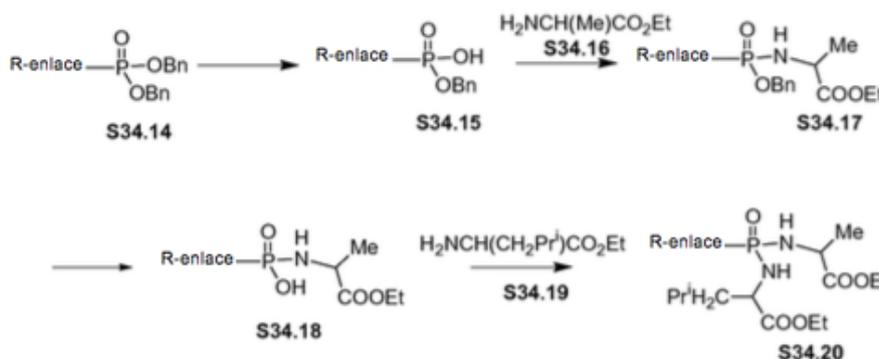
[0212] En un procedimiento, un monoéster de fosfonato **S34,1** se convierte, como se describe en el Esquema 34, en el derivado **S34,8**. Este compuesto reacciona luego, como se describe anteriormente, con un aminoéster **S34,9**, en presencia de una base, para proporcionar el producto de monoamidato **S35,1**,

[0213] El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, Ejemplo 1, En este método, un monofenilo fosfonato **S35,7** reacciona con, *p. ej.*, cloruro de tionilo, como se describe en J. Gen. Chem. URSS, 1983, 32, 367, para dar el producto de cloro **S35,8**. El producto se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con etilalanato **S3**, para producir el amidato **S35,10**,

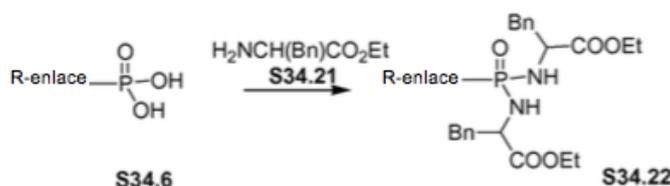
[0214] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de alaninato de etilo **S35,9**, diferentes aminoésteres **S34,9**, se obtienen los productos correspondientes **S35,1**,

[0215] Alternativamente, el monoéster de fosfonato **S34,1** se acopla, como se describe en el Esquema 34, con un aminoéster **S34,9** para producir el amidato **S335,1**, Si es necesario, el sustituyente R¹ se altera luego, por escisión inicial para proporcionar el ácido fosfónico **S35,2**. Los procedimientos para esta transformación dependen de la naturaleza del grupo R¹ y se describen anteriormente. El ácido fosfónico se transforma luego en el producto de amidato de éster **S35,3**, por reacción con el compuesto hidroxilo R³OH, en el que el grupo R³ es arilo, heterociclo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, etc., utilizando los mismos procedimientos de acoplamiento (carbodiimida, aldritol-2, PYBOP, reacción de Mitsunobu, etc.) descrita en el Esquema 34 para el acoplamiento de aminas y ácidos fosfónicos.

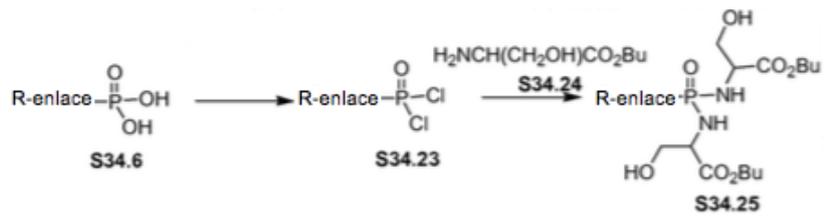
Esquema 34 Ejemplo 1



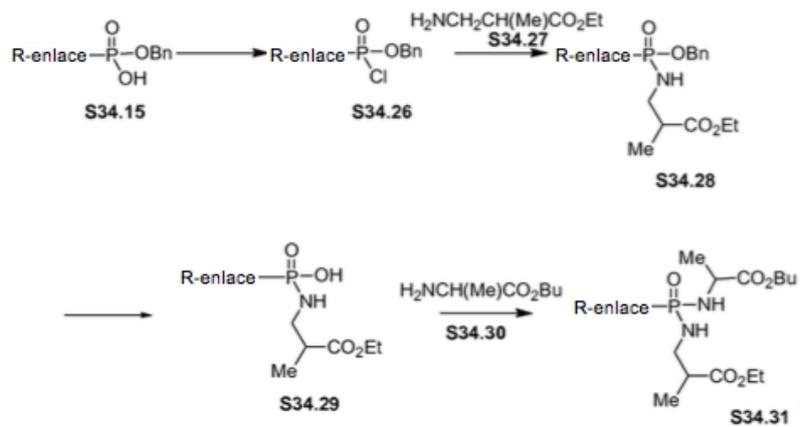
Esquema 34 Ejemplo 2



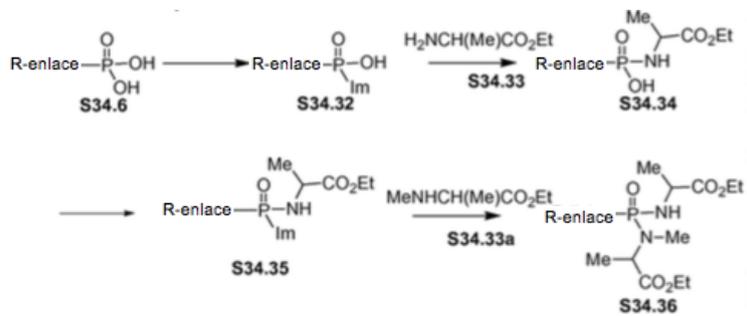
Esquema 34 Ejemplo 3



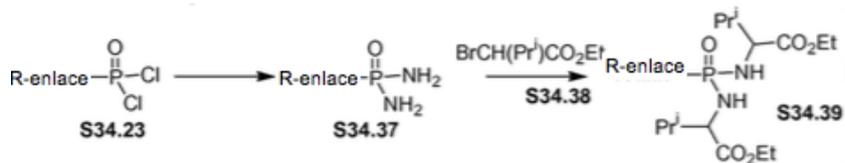
Esquema 34 Ejemplo 4



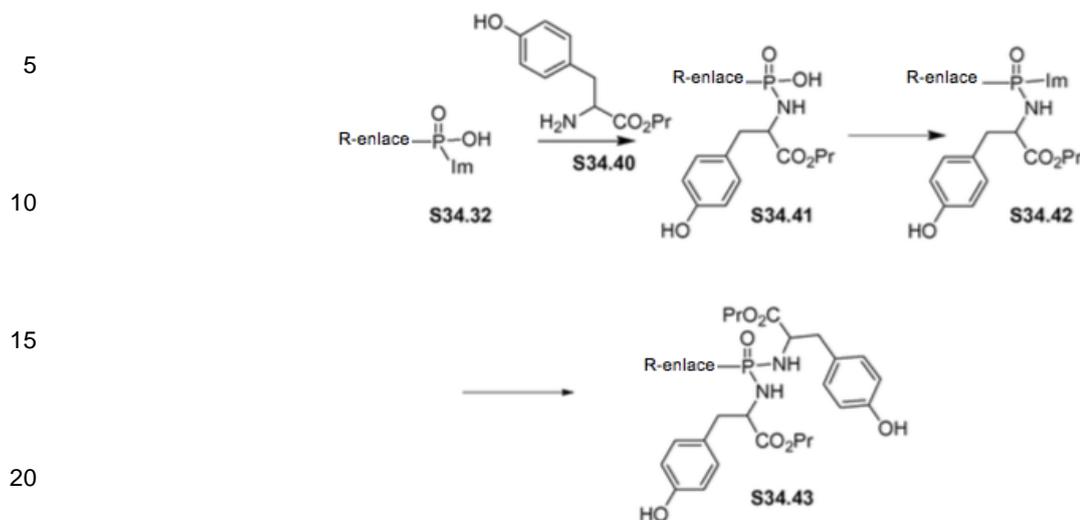
Esquema 34 Ejemplo 5



Esquema 34 Ejemplo 6



Esquema 34 Ejemplo 7



[0216] Los ejemplos de este método se muestran en el Esquema 35, Ejemplos 2 y 3, En la secuencia mostrada en el Ejemplo 2, se transforma un monobencilfosfonato **S35,11** por reacción con alaninato de etilo, usando uno de los métodos descritos anteriormente, en el monoamidato **S35,12**. El grupo bencilo se elimina luego mediante hidrogenación catalítica en solución de acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5% sobre carbono, para proporcionar el amidato de ácido fosfónico **S35,13**. El producto se hace reaccionar luego en solución de diclorometano a temperatura ambiente con cantidades equimolares de 1-(dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida y trifluoroetanol **S35,14**, *p. ej.*, como se describe en Tet. Lett., 2001, 42, 8841, para producir el éster de amidato **S35,15**.

[0217] En la secuencia mostrada en el Esquema 35, Ejemplo 3, el monoamidato **S35,13** se acopla, en solución de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de dicitlohexilcarbodiimida y 4-hidroxi-N-metilpiperidina **S35,16**, para producir la producto éster amidato **S35,17**.

[0218] Usando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar del producto de alaninato de etilo **S35,12**, monoácidos diferentes **S35,2** y en lugar de trifluoroetanol **S35,14** o 4-hidroxi-N-metilpiperidina **S35,16**, diferentes compuestos hidroxilados R_3OH , se obtienen los productos correspondientes **S35,3**.

[0219] Alternativamente, el éster de fosfonato activado **S34,8** se hace reaccionar con amoníaco para dar el amidato **S35,4**. El producto se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con un haloéster **S35,5**, en presencia de una base, para producir el producto de amidato **S35,6**. Si es apropiado, la naturaleza del grupo R^1 se cambia, utilizando los procedimientos descritos anteriormente, para obtener el producto **S35,3**. El método se ilustra en el Esquema 35, Ejemplo 4, En esta secuencia, el cloruro de monofenilo fosforilo **S35,18** se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con amoníaco, para producir el producto amino **S35,19**. Este material se hace reaccionar luego en una solución de N-metilpirrolidiona a 170°C con 2-bromo-3-fenilpropionato de butilo **S35,20** y carbonato de potasio, para proporcionar el producto de amidato **S35,21**.

[0220] Utilizando estos procedimientos, pero empleando, en lugar de 2-bromo-3-fenilpropionato de butilo **S35,20**, diferentes haloésteres **S35,5**, se obtienen los productos correspondientes **S35,6**.

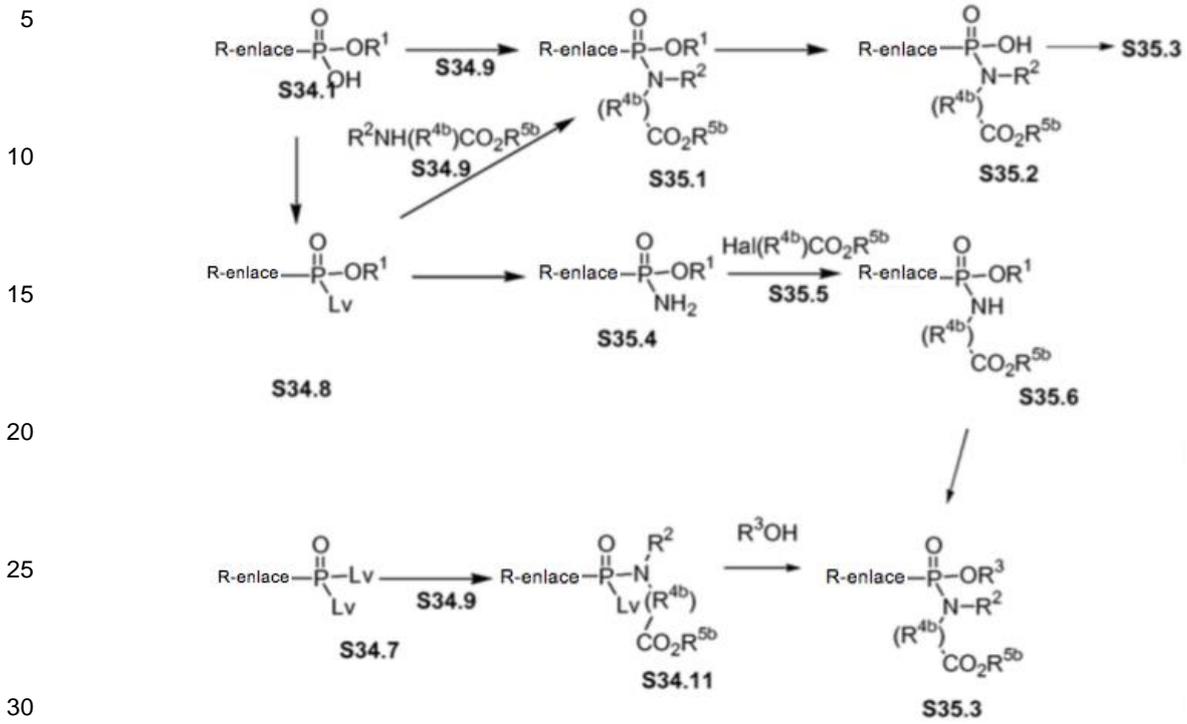
[0221] Los productos de monoamidato **S35,3** también se preparan a partir de los derivados de fosfonato **S34,7** doblemente activados. En este procedimiento, cuyos ejemplos se describen en Synlett, 1998, 1, 73, el intermedio **S34,7** se hace reaccionar con una cantidad limitada del aminoéster **S34,9** para dar el producto de desplazamiento múltiple **S34,11**. El último compuesto se hace reaccionar luego con el compuesto hidroxilado R^3OH en un disolvente orgánico polar como la dimetilformamida, en presencia de una base como la diisopropiletilamina, para producir el éster monoamidato **S35,3**.

[0222] El método se ilustra en el Esquema 35, Ejemplo 5. En este método, el dicloruro de fosforilo **S35,22** se hace reaccionar en una solución de diclorometano con un equivalente molar de etilo N-metilo tirosinato **S35,23** y dimetilaminopiridina, para generar el monoamidato **S35,24**. El producto se hace reaccionar luego con fenol **S35,25** en dimetilformamida que contiene carbonato de potasio, para producir el producto de amidato de éster **S35,26**.

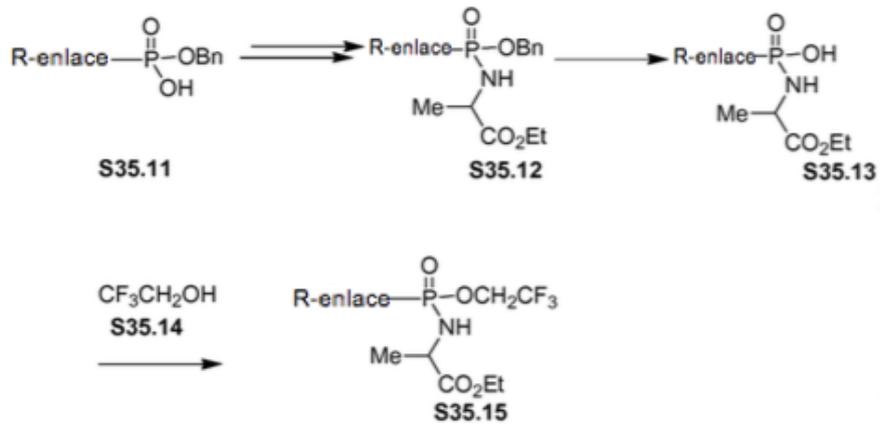
[0223] Utilizando estos procedimientos, pero empleando, en lugar de tirosinato de etilo N-metilo **S35,23** o fenol **S35,25**, se obtienen los aminoésteres **34,9** y/o los compuestos hidroxilados R^3OH , se obtienen los productos

correspondientes **S35,3**.

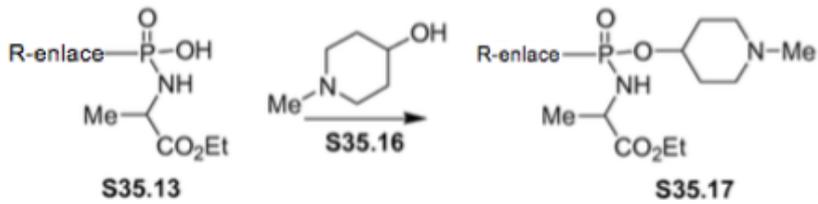
Esquema 35



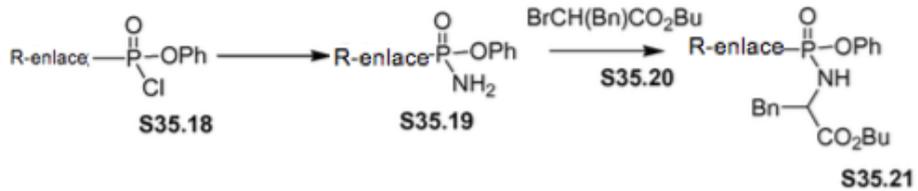
Esquema 35 Ejemplo 2



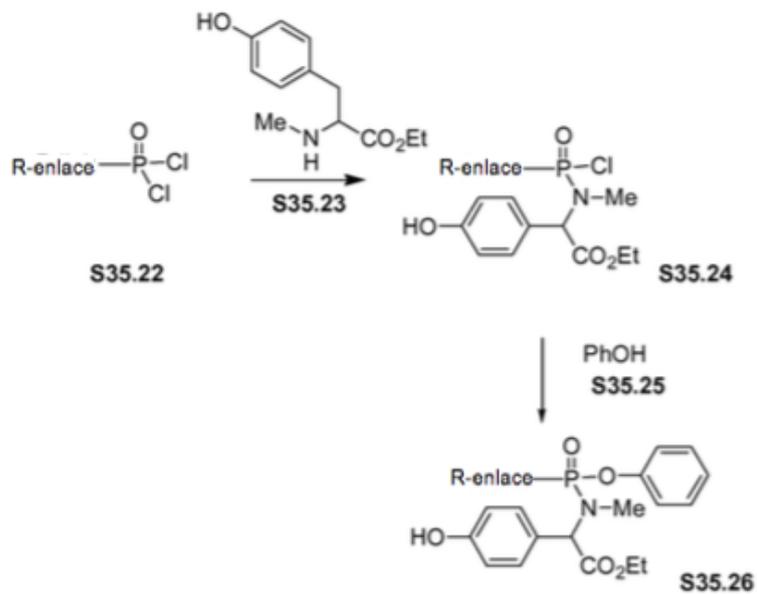
Esquema 35 Ejemplo 3



Esquema 35 Ejemplo 4



Esquema 35 Ejemplo 5



[0224] El esquema 36 ilustra métodos para la preparación de diésteres de fosfonato sustituidos con carboalcoxi en los que uno de los grupos éster incorpora un sustituyente carboalcoxi.

[0225] En un procedimiento, un monoéster de fosfonato **S34,1**, preparado como se describe anteriormente, se acopla, utilizando uno de los métodos descritos anteriormente, con un hidroxíéster **S36,1**, en el que los grupos R^{4b} y R^{5b} son como se describen en el Esquema 34 Por ejemplo, las cantidades equimolares de los reactivos se acoplan en presencia de una carbodiimida tal como dicitclohexilo carbodiimida, como se describe en Aust. J. Chem., 1963, 609, opcionalmente en presencia de dimetilaminopiridina, como se describe en Tet., 1999, 55, 12997. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte a temperatura ambiente.

[0226] El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 1. En este método, se acopla un fosfonato de monofenilo **S36,9**, en solución de diclorometano en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, con 3-hidroxi-2-metilpropionato de etilo **S36,10** para producir el diéster mixto de fosfonato **S36,11**,

[0227] Usando este procedimiento, pero empleando, en lugar de 3-hidroxi-2-metilpropionato de etilo **S36,10**, diferentes hidrósteres de **S33,1**, se obtienen los productos correspondientes **S33,2**.

[0228] La conversión de un monoéster de fosfonato **S34,1** en un diéster mixto **S36,2** también se realiza mediante una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con el hidroxíéster **S36,1**, como se describe en Org. Lett., 2001, 643. En este método, los reactivos **34,1** y **S36,1** se combinan en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, en presencia de una triarilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, para dar el diéster mixto **S36,2**. El sustituyente R¹ se varía por escisión, utilizando los métodos descritos anteriormente, para proporcionar el producto monoácido **S36,3**. El producto se acopla luego, *p. ej.*, utilizando los métodos descritos anteriormente, con el compuesto hidroxil R³OH, para dar el producto diéster **S36,4**.

[0229] El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 2. En este método, un fosfonato de monoalilo **S36,12** se acopla en solución de tetrahidrofurano, en presencia de trietilfosfina y dietilazodicarboxilato, con lactato de etilo **S36,13** para dar el diéster mixto **S36,14**. El producto se hace reaccionar con tris(trifenilfosfina) cloruro de rodio (catalizador de Wilkinson) en acetonitrilo, como se describió anteriormente, para eliminar el grupo alilo y producir el producto monoácido **S36,15**. El último compuesto se acopla luego, en solución de piridina a temperatura ambiente, en presencia de dicitclohexilcarbenzimidazolidinona, con un equivalente molar de 3-hidroxipiridina **S36,16** para producir el diéster mixto **S36,17**.

[0230] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar del lactato de etilo **S36,13** o 3-hidroxipiridina, un hidroxíéster diferente **S36,1** y/o un compuesto hidroxil diferente R³OH, se obtienen los productos correspondientes **S36,4**.

[0231] Los diésteres mixtos **S36,2** también se obtienen a partir de los monoésteres **S34,1** a través de la intermediación de los monoésteres activados **S36,5**. En este procedimiento, el monoéster **S34,1** se convierte en el compuesto activado **S36,5** por reacción con, *p. ej.*, pentacloruro de fósforo, como se describe en J. Org. Chem., 2001, 66, 329, o con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo (Lv = Cl), o con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en piridina, como se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 19, 1885, o con carbonilo diimidazol, como descrito en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284. El monoéster activado resultante se hace reaccionar luego con el hidroxíéster **S36,1**, como se describe anteriormente, para producir el diéster mixto **S36,2**.

[0232] El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 3, En esta secuencia, se hace reaccionar un fosfonato de monofenilo **S36,9**, en solución de acetonitrilo a 70°C, con diez equivalentes de cloruro de tionilo, para producir el cloruro de fosforilo **S36,19**. El producto se hace reaccionar luego con 4-carbamoil-2-hidroxibutirato de etilo **S36,20** en diclorometano que contiene trietilamina, para dar el diéster mixto **S36,21**,

[0233] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 4-carbamoil-2-hidroxibutirato de etilo **S36,20**, se obtienen diferentes productos hidroxíésteres **S36,1**, los productos correspondientes **S36,2**.

[0234] Los diésteres de fosfonato mixtos también se obtienen por una ruta alternativa para la incorporación del grupo R₃O en los compuestos intermedios **S36,3** en los que ya está incorporado el resto hidroxíéster. En este procedimiento, el intermedio monoácido **S36,3** se convierte en el derivado activado **S36,6** en el que Lv es un grupo saliente tal como cloro, imidazol y similares, como se describió anteriormente. El intermedio activado se hace reaccionar luego con el compuesto hidroxil R³OH, en presencia de una base, para producir el producto de diéster mixto **S36,4**.

[0235] El método se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 4, En esta secuencia, el monoácido fosfonato **S36,22** se hace reaccionar con cloruro de triclorometanosulfonilo en tetrahidrofurano que contiene colidina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 4648, para producir el producto triclorometanosulfonilo **S36,23**. Este compuesto se hace reaccionar con 3-(morfolinometilo)fenol **S36,24** en diclorometano que contiene trietilamina, para producir el producto de diéster mixto **S36,25**.

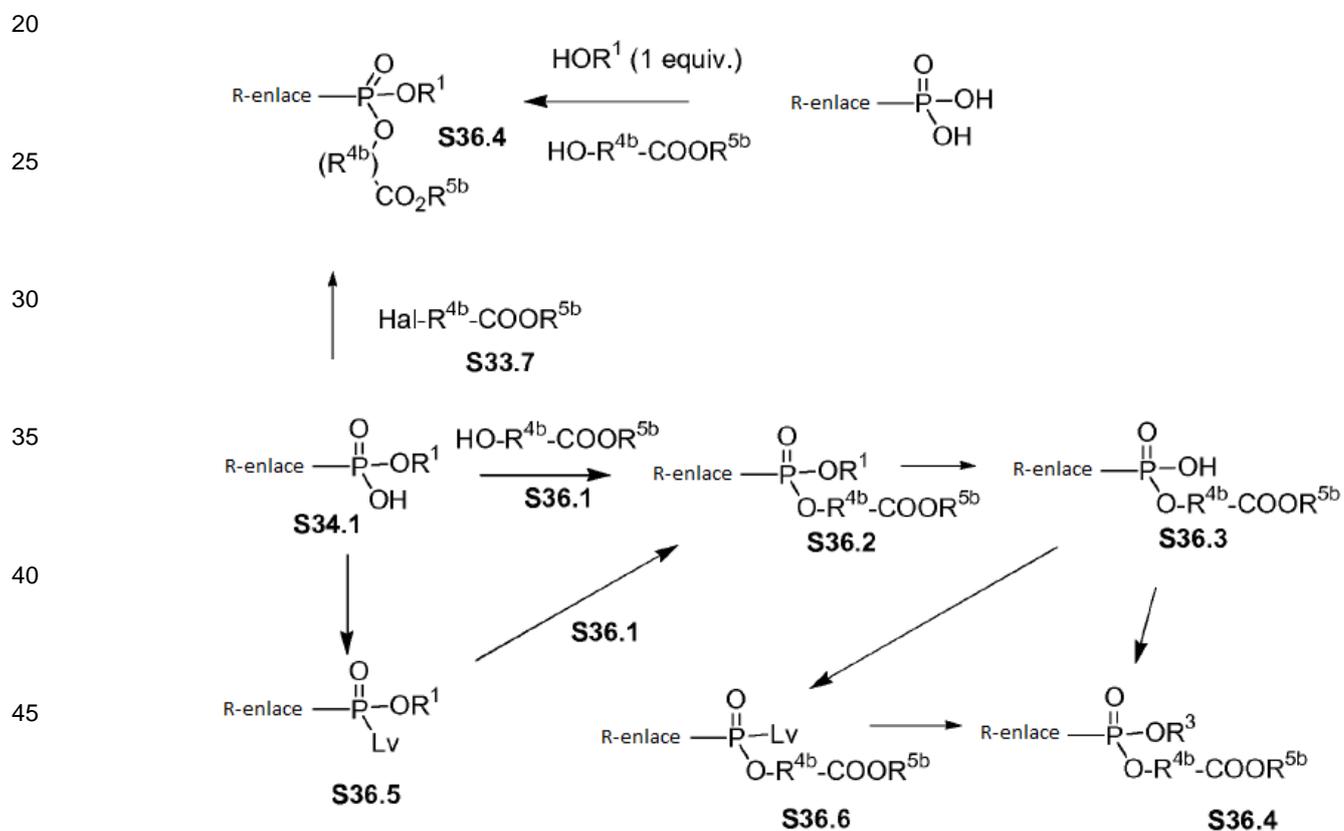
[0236] Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 3-(morfolinometilo)fenol **S36,24**, se obtienen diferentes alcoholes R³OH, los productos correspondientes **S36,4**.

5 [0237] Los ésteres de fosfonato **S36,4** también se obtienen por medio de reacciones de alquilación realizadas en los monoésteres **S34,1**. La reacción entre el monoácido **S34,1** y el haloéster **S36,7** se realiza en un disolvente polar en presencia de una base como la diisopropiletilamina, como se describe en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o trietilamina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o en un disolvente no polar como el benceno, en presencia de 18-corona-6, como se describe en Syn. Comm., 1995, 25, 3565.

10 [0238] El método se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 5. En este procedimiento, el monoácido **S36,26** se hace reaccionar con 2-bromo-3-fenilpropionato de etilo **S36,27** y diisopropiletilamina en dimetilformamida a 80°C para proporcionar el producto de diéster mixto **S36,28**.

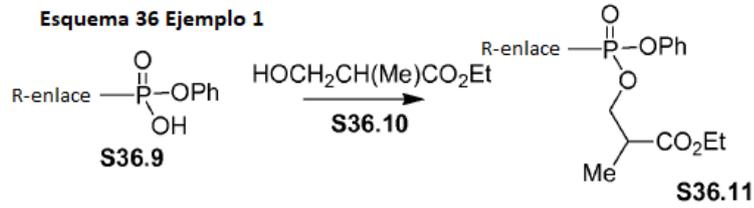
15 [0239] Utilizando el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de 2-bromo-3-fenilpropionato de etilo **S36,27**, diferentes haloésteres **S36,7**, se obtienen los productos correspondientes **S36,4**.

Esquema 36



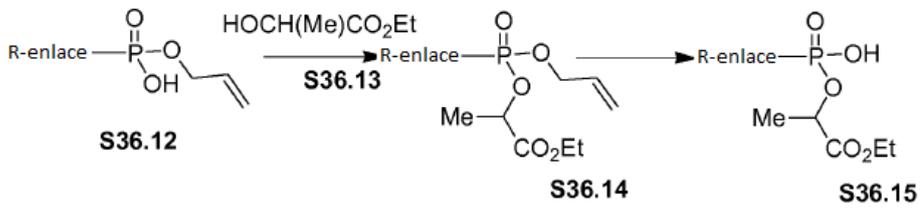
5

Esquema 36 Ejemplo 1



10

Esquema 36 Ejemplo 2

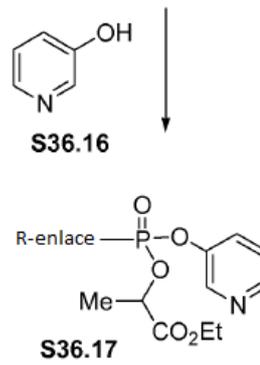


15

20

25

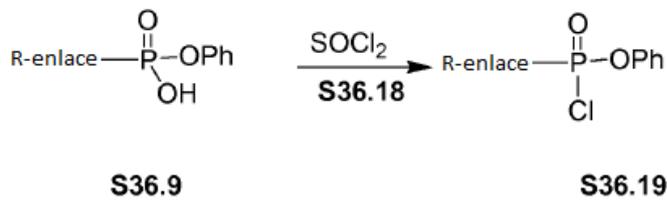
30



35

40

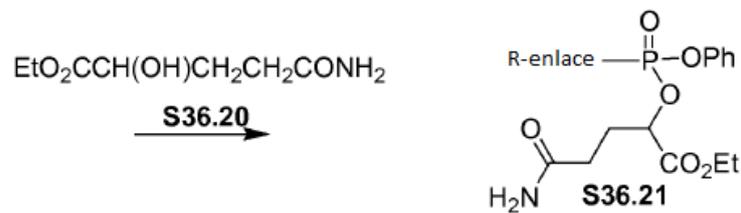
Esquema 36 Ejemplo 3



45

50

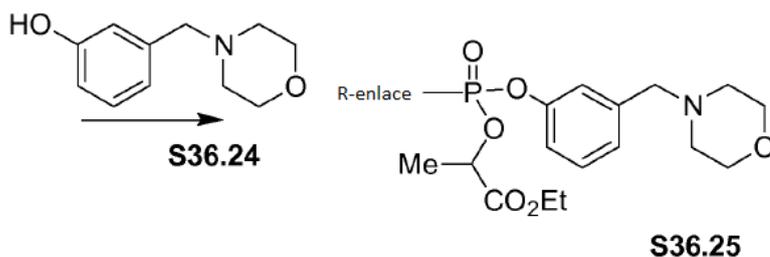
55



60

65

Esquema 36 Ejemplo 4



Esquema 36 Ejemplo 5



30 [0240] El esquema 37 ilustra métodos para la preparación de diésteres de fosfonato en los que ambos sustituyentes éster incorporan grupos carboalcoxi.

35 [0241] Los compuestos se preparan directa o indirectamente a partir de los ácidos fosfónicos **S34,6**. En una alternativa, el ácido fosfónico se acopla con el hidroxiéster **S37,2**, usando las condiciones descritas anteriormente en los Esquemas 34-36, tales como reacciones de acoplamiento que utilizan diciclohexilo carbodiimida o reactivos similares, o bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para proporcionar producto diéster **S37,3** en el que los sustituyentes éster son idénticos.

40 [0242] Este método se ilustra en el Esquema 37, Ejemplo 1. En este procedimiento, el ácido fosfónico **S34,6** reacciona con tres equivalentes molares de lactilo lactato **S37,5** en presencia de Aldritol-2 y trifetilfosfina en piridina a ca. 70°C, para dar el diéster **S37,6**.

45 [0243] Utilizando el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de lactato de butilo **S37,5**, diferentes hidroxiésteres **S37,2**, se obtienen los productos correspondientes **S37,3**.

[0244] Como alternativa, los diésteres **S37,3** se obtienen por alquilación del ácido fosfónico **S34,6** con un haloéster **S37,1**. La reacción de alquilación se realiza como se describe en el Esquema 36 para la preparación de los ésteres **S36,4**.

50 [0245] Este método se ilustra en el Esquema 37, Ejemplo 2. En este procedimiento, el ácido fosfónico **S34,6** se hace reaccionar con exceso de 3-bromo-2-metilpropionato de etilo **S37,7** y diisopropiletilamina en dimetilformamida a aprox. 80°C, como se describe en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, para producir el diéster **S37,8**.

55 [0246] Usando el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de 3-bromo-2-metilpropionato de etilo **S37,7**, se obtienen diferentes productos de **S37,1**, los productos correspondientes **S37,3**.

60 [0247] Los diésteres **S37,3** también se obtienen por reacciones de desplazamiento de los derivados activados **S34,7** del ácido fosfónico con los hidroxiésteres **S37,2**. La reacción de desplazamiento se realiza en un solvente polar en presencia de una base adecuada, como se describe en el Esquema 36. La reacción de desplazamiento se realiza en presencia de un exceso del hidróster, para proporcionar el producto diéster **S37,3** en el que los sustituyentes éster son idénticos, o secuencialmente con cantidades limitadas de diferentes hidroxiésteres, para preparar diésteres **S37,3** en los cuales los sustituyentes éster son diferentes.

65 [0248] Los métodos se ilustran en el Esquema 37, Ejemplos 3 y 4. Como se muestra en el Ejemplo 3, el dicloruro de fosforilo **S35,22** reacciona con tres equivalentes molares de etilo 3-hidroxi-2-(hidroximetilo)propionato **S37,9** en tetrahidrofurano que contiene carbonato de potasio, para obtener el producto diéster **S37,10**.

[0249] Usando el procedimiento anterior, pero empleando, en lugar de 3-hidroxi-2-(hidroximetilo)propionato de etilo **S37,9**, diferentes hidroxíesteres **S37,2**, se obtienen los productos correspondientes **S37,3**.

5 **[0250]** El Esquema 37, Ejemplo 4, representa la reacción de desplazamiento entre cantidades equimolares del dicloruro de fosforilo **S35,22** y 2-metilo-3-hidroxi-3-propionato de etilo **S37,11**, para producir el producto monoéster **S37,12**. La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo a 70° en presencia de diisopropiletilamina. El producto **S37,12** se hace reaccionar luego, en las mismas condiciones, con un equivalente molar de lactato de etilo **S37,13**, para dar el producto diéster **S37,14**.

10 **[0251]** Utilizando los procedimientos anteriores, pero empleando, en lugar de 2-metilo-3-hidroxi-3-propionato de etilo **S37,11** y lactato de **S37,13**, se obtienen reacciones secuenciales con diferentes hidroxíesteres **S37,2**, se obtienen los productos correspondientes **S37,3**.

15

20

25

30

35

40

45

50

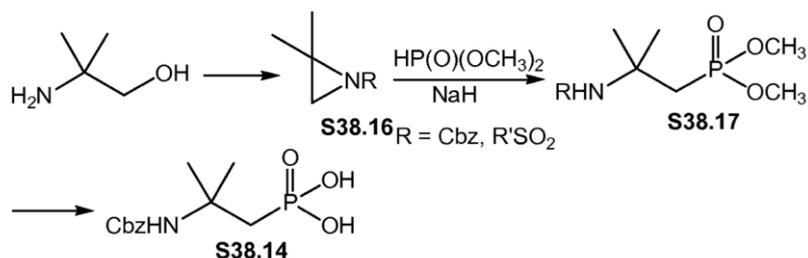
55

60

65

[0252] Los intermedios de ácido 2,2-dimetilo-2-aminoetilfosfónico pueden prepararse por la ruta del Esquema 5. La condensación de 2-metilo-2-propanosulfonamida con acetona da sulfínilo imina **S38,11** (J. Org. Chem. 1999, 64, 12). La adición de dimetilo metilfosfonato de litio a **S38,11** proporciona **S38,12**. La metanolisis ácida de **S38,12** proporciona la amina **S38,13**. La protección de la amina con el grupo Cbz y la eliminación de los grupos metilo producen el ácido fosfónico **S38,14**, que se puede convertir en el **S38,15** deseado (Esquema 38a) utilizando los métodos descritos anteriormente. Una síntesis alternativa del compuesto **S38,14** también se muestra en el Esquema 38b. El 2-amino-2-metilo-1-propanol disponible comercialmente se convierte en aziridinas **S38,16** de acuerdo con los métodos de la literatura (J. Org. Chem. 1992, 57, 5813; Syn. Lett. 1997, 8, 893). La apertura de aziridina con fosfito da **S38,17** (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623). Reprotección de **S38,17** proporciona **S38,14**.

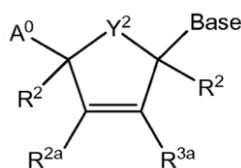
Esquema 38a



REALIZACIONES REFERIDAS ENUMERADAS

[0253]

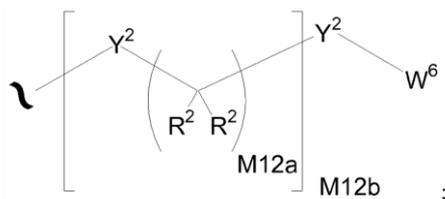
1. Un compuesto, incluidos sus enantiómeros, de Fórmula 1A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,



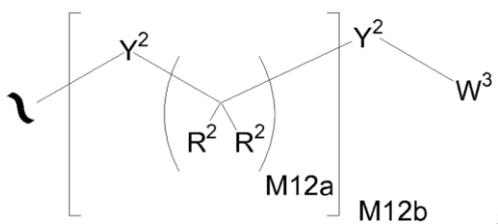
1A

en donde:

A⁰ es A¹, A² o A³;
A¹ es



A² es

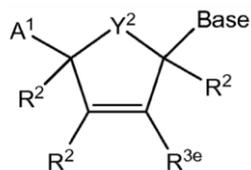


2. El compuesto de la realización 1 en el que R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, azido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo.

3. El compuesto de la realización 1 en el que R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, azido, ciano o haloalquilo.

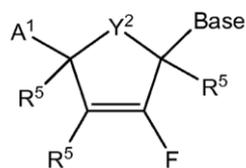
4. El compuesto de la realización 1 en el que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, azido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo.

5. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1B



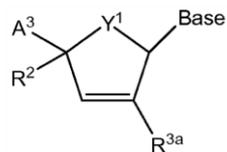
1B

6. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1C



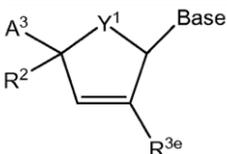
1C

7. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1D



1D

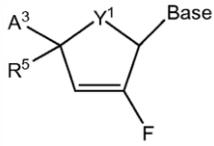
8. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1E



1E

9. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1F

5

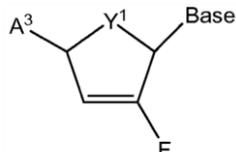


10

1F

10. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1G

15

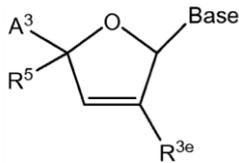


20

1G

11. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1H

25



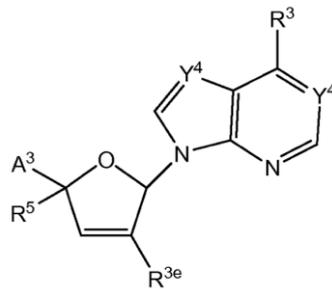
30

1H

35

12. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1I

40



45

50

1I

;

en donde:

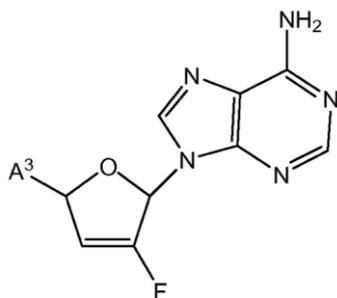
55

Y⁴ es N o C(R³).

13. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula 1J

60

65

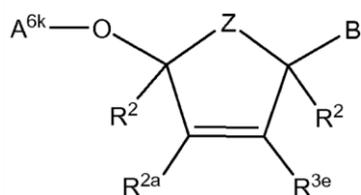


II

14. El compuesto de la realización 1 en el que R^{2a} es halo, alquilo, azido, ciano o haloalquilo.

15. El compuesto de la realización 1 en el que R^x es un aminoácido natural.

16. Un compuesto, sus enantiómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma que sea de la estructura general de fórmula I



(I)

en donde

B es Base;

Z es O, S o C(R^k)₂;

R^{3e} es F, Cl, Br o I;

A^{6k}-CH₂P(Y^k)(A^{5k})(Y^{k2}A^{5k}), -CH₂P(Y^k)(A^{5k})(A^{5k}), o

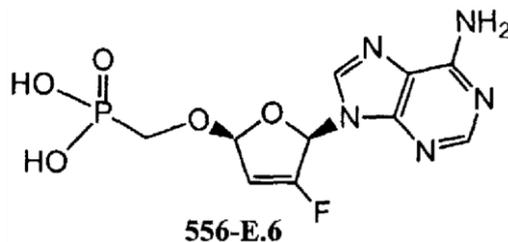
-CH₂P(Y^k)(Y^{k2}A^{5k})(Y^{k2}A^{5k}), opcionalmente sustituido con R^k;

A^{5k} es H, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^k;

Y^k es O o S;

Y^{k2} es O, N(R^k) o S; y

cada R² y R^{2a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo; y cada R^k se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo; siempre que el compuesto de Fórmula 1A no sea de la estructura 556-E,6



556-E.6

o su diéster etílico.

17. El compuesto de la realización 16 en el que R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo.

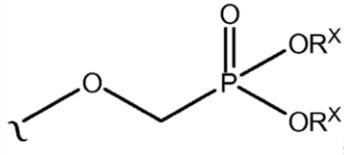
18. El compuesto de la realización 16 en el que R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, azido, ciano o haloalquilo.

19. El compuesto de la realización 1 seleccionado de:

a) Fórmula 1A en la que A^0 es A^3 ;

5 b) Fórmula 1A en la que A^0 es

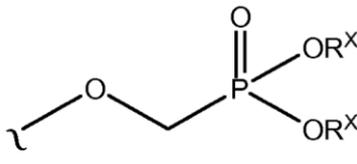
10



15 c) Fórmula 1A en donde:

A^0 es

20



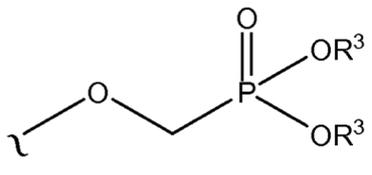
25

y
cada R^2 y R^{2a} es H;

30 d) Fórmula 1A en donde:

A^3 es

35



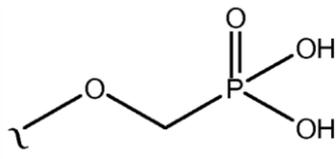
40

R^3 es $-N(R^x)(R^x)$;
cada R^2 y R^{2a} es H.

45 e) Fórmula 1A en donde:

A^0 es

50



55

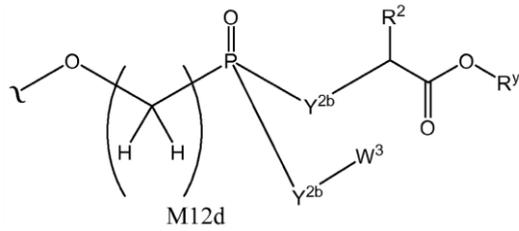
y cada R^2 y R^{2a} es H.

60 20. El compuesto de la realización 1, en donde A^3 es de la fórmula:

60

65

5



10

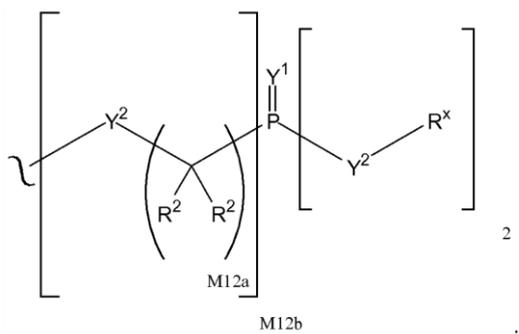
en donde:

15

Y^{2b} es O o N(R²); y
M12d es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

21. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

20

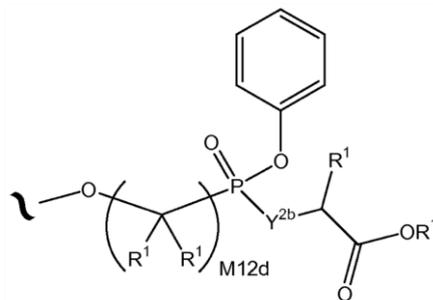


25

30

22. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

35



40

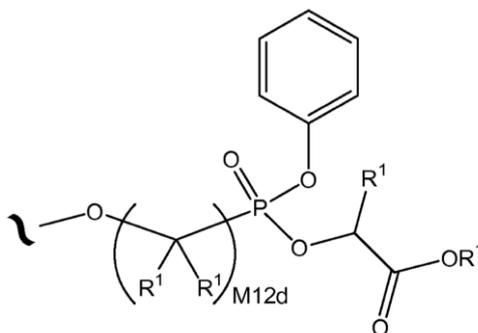
45

en donde el carbociclo de fenilo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R².

50

23. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

55



60

65

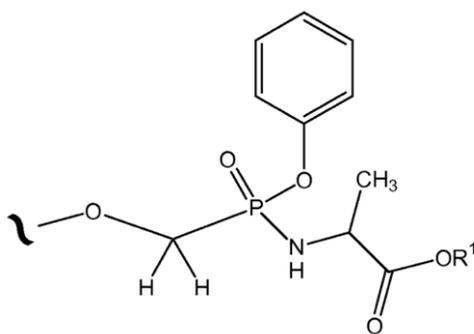
en donde el carbociclo de fenilo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R².

24. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

5

10

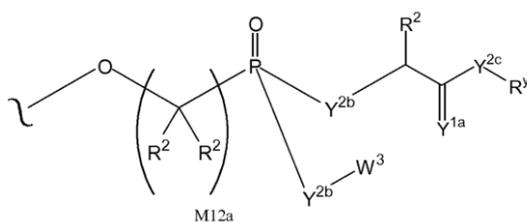
15



25. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

20

25



en donde:

30

Y^{1a} es O o S;

Y^{2b} es O o N(R²); y

Y^{2c} es O, N(R²) o S; y

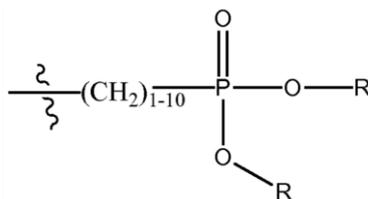
35

cada R² y R^{2a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminoácido, alcoxi, ariloxi, ciano, azido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo.

26. El compuesto de la realización 1 en el que A³ es de la fórmula:

40

45



en donde cada R es independientemente H o alquilo.

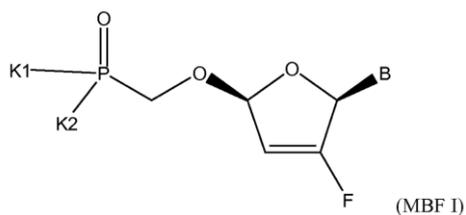
27. El compuesto de la realización 1 que está aislado y purificado.

50

28. Un compuesto de fórmula MBF I, o profármacos, solvatos o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos

55

60



en donde

65

cada K1 y K2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en A^{5k} y -Y^{k2}A^{5k};

Y^{k2} es O, N(R^k) o S;

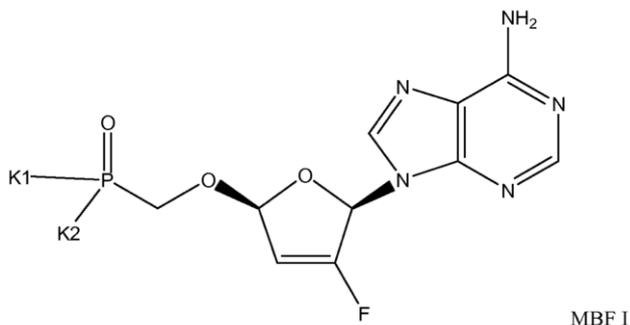
B es Base;

A^{5k} es H, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^k; y

R^k se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminoácido, alcoxi, arilo, ciano, azido, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo y heteroarilo; siempre que cuando B sea adenina, entonces K1 y K2 no son simultáneamente tanto -OH como -OEt.

29. El compuesto de la realización 28, en el que B se selecciona del grupo que consiste en 2, 6-diaminopurina, guanina, adenina, citosina, 5-fluoro-citosina, monodeaza y análogos de monoaza de los mismos.

30. El compuesto de la realización 28 en el que MBF I es de la fórmula



31. El compuesto de la realización 1 en el que B se selecciona del grupo que consiste en adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, 7-deszaadenina, 7-desazaguanina, 7-desza-8-azaguanina, 7-desza-8-azaadenina, inosina, nebularina, nitropirrol, nitroindol, 2-aminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2,6-diaminopurina, hipoxantina, pseudouridina, pseudocitosina, pseudoisocitosina, 5-propinilcitosina, isocitosina, isoguanina, 7-deazaguanina, 2-tiopirimidina, 6-tioguanina, 4-tiotimina, 4-tiouracilo, O⁶-metilguanina, N⁶-metiladenina, O⁴-metiltimina, 5,6-dihidrotimina, 5,6-dihidrouracilo, 4-metilindol, triazol sustituido y pirazol[3,4-D]pirimidina.

32. El compuesto de la realización 1 en el que B se selecciona del grupo que consiste en adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, 7-deszaadenina, 7-desazaguanina, 7-deaza-8-azaguanina, 7-deaza-8-azaadenina, aminopurina, 2-amin-6-cloropurina, 2,6-diaminopurina y 7-desazaguanina.

33. El compuesto de la realización 1 que se selecciona de la Tabla Y.

34 El compuesto de la realización 28 en el que K1 y K2 se seleccionan de la Tabla 100.

Tabla 100

K1	K2	Éster
Ala	OPh	cPent
Ala	OCH ₂ CF ₃	Et
Ala	OPh	3-furan-4H
Ala	OPh	cBut
Phe(B)	OPh	Et
Phe(A)	OPh	Et
Ala(B)	OPh	Et
Phe	OPh	sBu(S)
Phe	OPh	cBu
Phe	OCH ₂ CF ₃	iBu
Ala(A)	OPh	Et
Phe	OPh	sBu(R)
Ala(B)	OPh	CH ₂ cPr
Ala(A)	OPh	CH ₂ cPr
Phe(B)	OPh	nBu
Phe(A)	OPh	nBu
Phe	OPh	CH ₂ cPr
Phe	OPh	CH ₂ cBu
Ala	OPh	3-pent
ABA(B)	OPh	Et
ABA(A)	OPh	Et
Ala	OPh	CH ₂ cBu

(continúa)

	K1	K2	Éster
5	Met	OPh	Et
	Pro	OPh	Bn
	Phe(B)	OPh	iBu
	Phe(A)	OPh	iBu
10	Phe	OPh	iPr
	Phe	OPh	nPr
	Ala	OPh	CH ₂ cPr
	Phe	OPh	Et
15	Ala	OPh	Et
	ABA	OPh	nPent
	Phe	Phe	nPr
	Phe	Phe	Et
20	Ala	Ala	Et
	CHA	OPh	Me
	Gly	OPh	iPr
	ABA	OPh	nBu
25	Phe	OPh	alilo
	Ala	OPh	nPent
	Gly	OPh	iBu
	ABA	OPh	iBu
30	Ala	OPh	nBu
	CHA	CHA	Me
	Phe	Phe	Alilo
	ABA	ABA	nPent
35	Gly	Gly	iBu
	Gly	Gly	iPr
	Phe	OPh	iBu
	Ala	OPh	nPr
40	Phe	OPh	nBu
	ABA	OPh	nPr
	ABA	OPh	Et
	Ala	Ala	Bn
45	Phe	Phe	nBu
	ABA	ABA	nPr
	ABA	ABA	Et
	Ala	Ala	nPr
	Ala	OPh	iPr
50	Ala	OPh	Bn
	Ala	Ala	nBu
	Ala	Ala	iBu
	ABA	ABA	nBu
55	ABA	ABA	iPr
	Ala	OPh	iBu
	ABA	OPh	Me
	ABA	OPh	iPr
60	ABA	ABA	iBu

en donde Ala representa L-alanina, Phe representa L-fenilalanina, Met representa L-metionina, ABA representa ácido (S)-2-aminobutírico, Pro representa L-prolina, CHA representa ácido 2-amino-3-(S)ciclohexilpropiónico, Gly representa glicina;

65

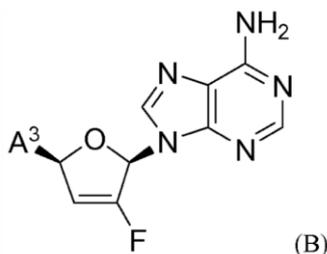
los grupos carboxilo de aminoácidos K1 o K2 se esterifican como se indica en la columna de éster, en donde

cPent es ciclopentano éster; Et es etilo éster, 3-furan-4H es el (R)

éster tetrahidrofurano-3-ilo; cBut es ciclobutano éster; sBu(S) es el (S) secButilo ester; sBu (R) es el (R) secButilo ester; iBu es isobutilo éster; CH₂cPr es éster de metilciclopropano, nBu es éster n-butílico; CH₂cBu es metilciclobutano éster; 3-pent es 3-pentilo éster; nPent es nPentilo ester; iPr es isopropilo ester, nPr is nPropilo ester; alilo es éster alílico; Me es metilo éster; Bn es éster bencílico; y

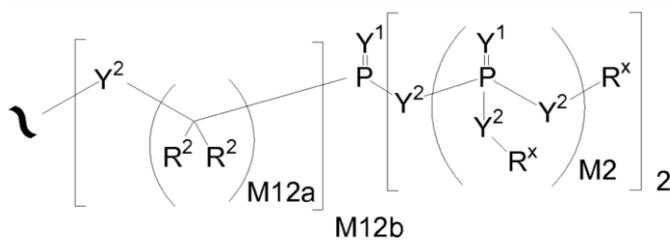
en donde A o B entre paréntesis denota un estereoisómero en fósforo, con el isómero menos polar indicado como (A) y el más polar como (B).

35. Un compuesto de fórmula B, y las sales y solvatos de las mismas.



en donde:

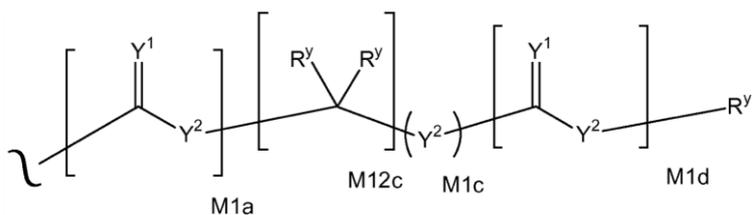
A³ es:



Y¹ es independientemente O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x) o N(N(R^x)(R^x));

Y² es independientemente un enlace, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}⁻, o -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}⁻; y cuando Y² se une a dos átomos de fósforo, Y² también puede ser C(R²)(R²);

R^x es independientemente H, R¹, R², W³, un grupo protector o la fórmula:



en donde:

R^y es independientemente H, W³, R² o un grupo protector;

R¹ es independientemente H o alquilo de 1 a 18 átomos de carbono;

R² y R^{2a} son independientemente H, R¹, R³ o R⁴, en donde cada R⁴ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R³ o tomados juntos en un átomo de carbono, dos grupos R² forman un anillo de 3 a 8 carbonos y el anillo puede estar sustituido con 0 a 3 grupos R³;

R³ es R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d}, siempre que cuando R³ esté unido a un heteroátomo, entonces R³ sea R^{3c} o R^{3d};

R^{3a} es F, Cl, Br, I, -CN, N₃ o -NO₂;

R^{3b} es Y¹;

R^{3c} es -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x, o -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R^{3d} es -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x o -C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R⁴ es un alquilo de 1 a 18 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 18 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 18 átomos de carbono;

R⁵ es R⁴ en el que cada R⁴ está sustituido con 0 a 3 grupos R³;

W³ es W⁴ o W⁵;

W⁴ es R⁵, -C(Y¹)R⁵, -C(Y¹)W⁵, -SO_{M2}R⁵, o -SO_{M2}W⁵;

W⁵ es carbociclo o heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R²;

W⁶ es W³ independientemente sustituido con 1, 2 o 3 grupos A³;

M2 es 0, 1 o 2;

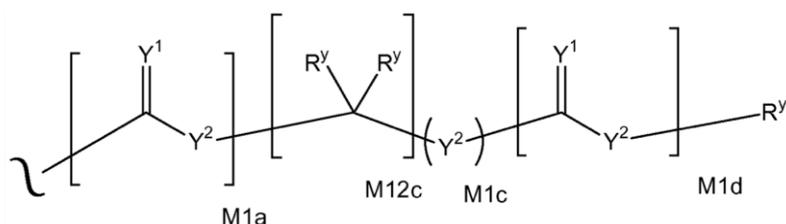
M12a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

M12b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1; y

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; en donde A³ no es -O-CH₂-P(O)(OH)₂ o -O-CH₂-P(O)(OEt)₂.

36. El compuesto de la realización 35 en donde m2 es 0, Y¹ es O, Y² es O, M12b y M12a son 1, un Y³ es -OR^x donde R^x es W³ y el otro Y³ es N (H) R^x donde R^x es

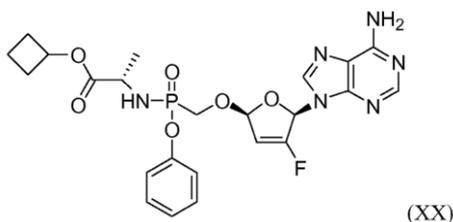


37. El compuesto de la realización 36 en el que el R^y terminal de R^x se selecciona del grupo de ésteres en la Tabla 100.

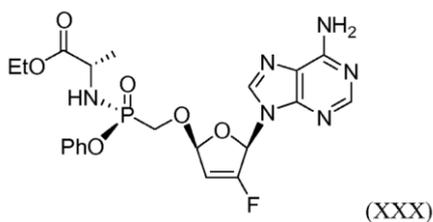
38. El compuesto de la realización 36 en el que el R^y terminal de R^x es un alquileo normal, secundario, terciario o cíclico C₁-C₈, alquilenilo o alqueniilo.

39. El compuesto de la realización 36 en el que el R^y terminal de R^x es un heterociclo que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo y 1 o 2 átomos de N, O y/o S en el anillo.

40. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula XX:



41. El compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula XXX:



42. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad antiviral eficaz del compuesto de la realización 1.

43. La composición farmacéutica de la realización 32 que comprende además un segundo ingrediente activo.

44. Una combinación que comprende el compuesto de la realización 1 y uno o más ingredientes antiviralmente activos.

45. La combinación de la realización 44 en la que uno o más de los ingredientes activos se seleccionan de la Tabla 98.

46. La combinación de la realización 45 en la que uno de los ingredientes activos se selecciona del grupo que consiste en compuestos antivirales Truvada, Viread, Emtriva, d4T, Sustiva o Amprenavir.

47. La combinación de la realización 44 en la que uno o más de los ingredientes activos se seleccionan de la Tabla

99.

48. La combinación de la realización 47 en la que uno de los ingredientes activos se selecciona del grupo que consiste en los compuestos antivirales Truvada, Viread, Emtriva, d4T, Sustiva o Amprenavir.

49. La combinación de la realización 46 para uso en terapia médica.

50. La combinación de la realización 48 para uso en terapia médica.

51. La composición farmacéutica de la realización 42 para uso en terapia médica.

52. La composición farmacéutica de la realización 43 para uso en terapia médica.

53. El compuesto de la realización 1 para uso en el tratamiento antirretroviral o antihidráulico.

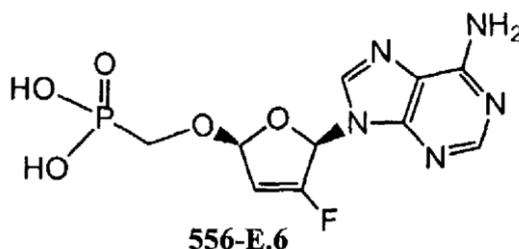
54. Un método para preparar el compuesto de la realización 1 de acuerdo con los Ejemplos o Esquemas.

55. Uso de un compuesto de la realización 1 para preparar un medicamento para tratar el VIH o un trastorno asociado al VIH.

56. Un método de terapia para tratar el VIH o trastornos asociados con el VIH con el compuesto de la realización 1.

57. Un método para tratar trastornos asociados con VIH, comprendiendo dicho método administrar a un individuo infectado con, o en riesgo de infección por VIH, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-28.

58. Un compuesto de la Tabla Y, siempre que el compuesto no sea

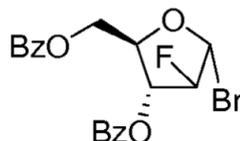


o su diéster etílico.

EJEMPLOS Y REALIZACIONES EJEMPLARES

EJEMPLOS:

[0254]

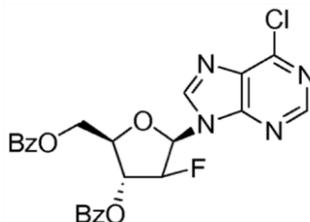


2-deoxi-2-fluoro-3,5-di-O-benzoil-α-D-arabinofuranosilbromuro (2)

Tann et al., JOC 1985, 50, p3644

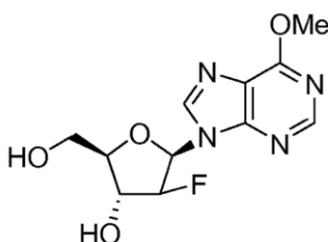
Howell et al. JOC 1988, 53, p85.

[0255] A una solución de **1** (120 g, 258 mmol), disponible comercialmente de Davos o CMS chemicals, en CH₂Cl₂ (1 l) se le añadió un 33% de HBr/ácido acético (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió con agua helada y se neutralizó lentamente durante 1-2 h con NaHCO₃ (150 g/1,5 l de solución). La fase de CH₂Cl₂ se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ hasta que no hubo ácido presente. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto **2** en forma de un aceite amarillo (~115 g).

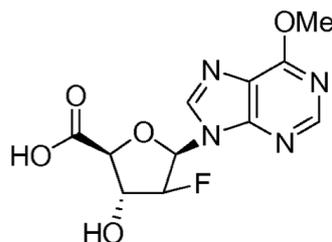


2-deoxi-2-fluoro-3,5-di-O-benzoil-hD-arabinofuranosil-9H-6-cloropurina (3)*Ma et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2750,*5 *Marquez et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 978**Hildebrand et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 1808**Kazimierzczuk et al. JACS 1984, 106, 6379*

10 **[0256]** A una suspensión de NaH (14 g, 60%) en ACETONITRILLO (900 ml), se añadió 6-cloropurina (52,6 g) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una solución de 2 (258 mmol) en ACETONITRILLO (300 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo con ácido acético (3,5 ml), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y luego con EtOH (~1:2 en total) para precipitar el producto deseado 3 como un sólido amarillento (83 g, 65% de 1).

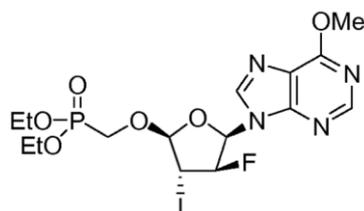
**2-deoxi-2-fluoro-hD-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (4)**

30 **[0257]** A una suspensión de 3 (83 g, 167 mmol) en metanol (1 l) a 0°C, se añadió NaOMe (25% en peso, 76 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detuvo con ácido acético (~11 ml, pH = 7). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre hexano y agua (aproximadamente 500 ml de hexano y 300 ml de agua). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se mezcló con agua una vez más (aproximadamente 300 ml). Las fracciones de agua se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta ~100 ml. El producto, 4, precipitó y se recogió por filtración (42 g, 88%).

**2-desoxi-2-fluoro-5-carboxi-□-D-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (5)***Moss et al. J. Chem. Soc. 1963, p1149*

50 **[0258]** Se agitó una mezcla de Pt/C (10%, 15 g (20-30% de equiv. mol.) como una suspensión acuosa) y NaHCO₃ (1,5 g, 17,94 mmol) en H₂O (500 ml) a 65°C bajo H₂ por 0,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se puso a vacío y se enjuagó con N₂ varias veces para eliminar completamente todo el H₂. El Compuesto 4 (5,1 g, 17,94 mmol) se añadió luego a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65°C bajo O₂ (globo) hasta que la reacción se completó por LC-MS (típicamente 24-72 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El Pt/C se lavó con H₂O extensivamente. Los filtrados combinados se concentraron a ~30 ml y se acidificaron (pH 4) mediante la adición de HCl (4N) a 0°C. Se precipitó un sólido negro que se recogió por filtración. El producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se filtró a través de una capa de gel de sílice (eluyendo con metanol). El filtrado se concentró y se cristalizó en agua para dar el compuesto 5 (2,5 g) en forma de un sólido blanquecino.

65



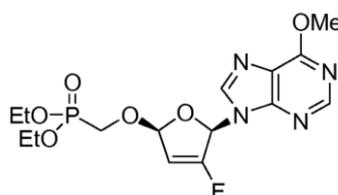
(2'R, 3'S, 4'R, 5'R)-6-metoxi-9-[tetrahidro 4-yodo-3-fluoro-5-(dietoxifosfinilo)metoxi-2-furanilo]purina (6)

Zemlicka y otros, J. Amer. Chem. Soc. 1972, 94, p3213

[0259] A una solución de **5** (22 g, 73,77 mmol) en DMF (400 ml), se agregaron DMF dineopentilo acetal (150 ml, 538 mmol) y ácido metanosulfónico (9,5 ml, 146,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80-93°C (temperatura interna) durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo y el dietilo (hidroximetilo) fosfonato (33 ml, 225 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (250 ml) y se enfriaron a -40°C. Se añadió gota a gota una solución de monobromuro de yodo (30,5 g, 1,1 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se agitó a una temperatura de -20 a -5°C durante 6 h. La reacción se detuvo a continuación con NaHCO₃ y Na₂S₂O₃. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto **6** (6 g, 15,3%).

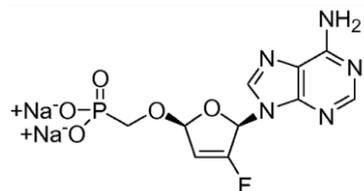
Procedimiento alternativo para la preparación de 6

[0260] Una solución de **5** (2,0 g, 6,7 mmol) en THF (45 ml) se trató con trifenilo fosfina (2,3 g, 8,7 mmol) bajo N₂. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,8 g, 8,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y luego se trató con dietilo (hidroximetilo) fosfonato (4,5 g, 27 mmol). La mezcla se enfrió a -60°C y luego se añadió una solución fría de monobromuro de yodo 2 g, 9,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a -10°C y luego se mantuvo a -10°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego con tiosulfato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida hasta sequedad. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25% en CH₂Cl₂, luego cambiando a metanol al 3% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto **6** (0,9 g, 33%).



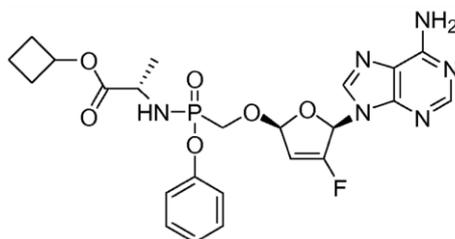
(2'R, 5'R)-6-Metoxi-9-[3-fluoro-2,5-dihidro-5-(dietoxifosfinilo)metoxi-2-furanilo]purina (7)

[0261] A una solución del compuesto **6** (6 g, 11,3 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y metanol (50 ml), se añadió gota a gota NaClO (10-13%) (50 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo y luego se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto **7** (4 g, 88%).



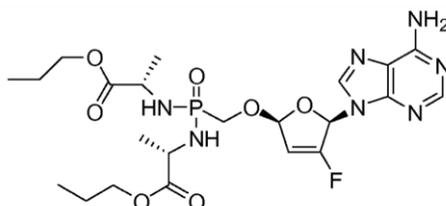
(2'R, 5'R)-9-(3-fluoro-2,5-dihidro-5-fosfometoxi-2-furanilo)adenina sal sódica (8)

[0262] Una solución del Compuesto **7** (2,3 g, 5,7 mmol) en metanol (6 ml) se mezcló con hidróxido de amonio (28-30%) (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 4 h, se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío durante 12 h. El residuo se disolvió en DMF (40 ml) y se añadió bromotrimetilsilano (3,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ acuoso (2,3 g en 100 ml de agua). La solución se evaporó y el residuo se purificó en una columna C-18 (40 µm), eluyendo con agua. Las fracciones acuosas se liofilizaron para dar sal di sódica **8** (1,22 g, 57%).



Ejemplo de preparación de monoamidato (**9**)

[0263] Sal de sodio **8** (25 mg, 0,066 mmol), clorhidrato de éster (S)-Ala-O-ciclobutilo (24 mg, 2 eq., 0,133 mmol) y fenol (31 mg, 0,333 mmol) se mezclaron en piridina anhidra (1 ml). Se añadió trietilamina (111 ml, 0,799 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se disolvieron 2'-aldritiol (122 mg, 0,466 mmol) y trifenilfosfina (103 mg, 0,466 mmol) en piridina anhidra (0,5 ml) y la solución amarilla resultante se agitó durante 15-20 min. La solución se añadió luego a la solución de **8** en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 16 h para dar una solución transparente de color amarillo a marrón claro. La mezcla se concentró luego a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal de 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua y se purificó por HPLC preparativa (gradiente lineal, 5-95% de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar mono amidato **9** como un polvo blanco.

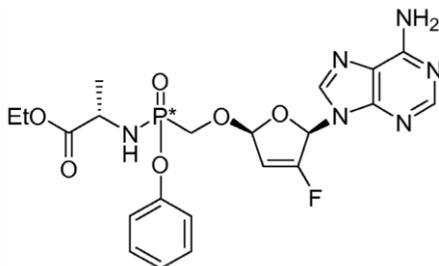


Ejemplo de preparación de bis-amidato (**10**)

[0264] La sal sódica **8** (12 mg, 0,032 mmol) y el clorhidrato de éster (S)-Ala-On-Pr (32 mg, 6 eq., 0,192 mmol) se mezclaron en piridina anhidra (1 ml). Se añadió trietilamina (53 ml, 0,384 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se disolvieron 2'-aldritiol (59 mg, 0,224 mmol) y trifenilfosfina (49 mg, 0,224 mmol) en piridina anhidra (0,5 ml) y la solución amarilla resultante se agitó durante 15-20 min. La solución se añadió luego a la solución de **8** en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 16 h para dar una solución transparente de color amarillo a marrón claro. La mezcla se concentró luego a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal de 0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua y se purificó por HPLC preparativa (gradiente lineal, 5-95% de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar bis-amidato como un polvo blanco.

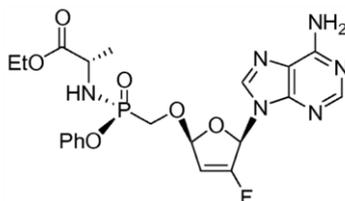
Ejemplo de preparación de monoamidato (**11**)

[0265]



[0266] El compuesto **8** (1,5 g, 4 mmol) se mezcló con sal de HCl éster de etilamina (1,23 g, 8 mmol) y fenol (1,88 g, 20 mmol). Se añadió piridina anhidra (35 ml) seguida de TEA (6,7 ml, 48 mmol). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 15-20 min. Se mezcló 2'-aldritol (7,3 g) en un matraz separado con trifetilfosfina (6,2 g) en piridina anhidra (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10-15 minutos para dar una solución de color amarillo claro transparente. La solución se añadió luego a la mezcla anterior y se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la piridina. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2x) y luego con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna CombiFlash seca, 40 g, eluyendo con un gradiente lineal de metanol al 0-5% en diclorometano durante 10 min y luego metanol al 5% en diclorometano durante 7-10 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar una espuma. La espuma se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC prep. para dar **11** (0,95 g).

[0267] Se disolvió **11** (950 mg) en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo. El sólido era GS-327625. El filtrado se redujo al vacío y luego se cargó en una columna Chiralpak AS-H equilibrada en Tampón A, etanol al 2% en acetonitrilo. El isómero A, **12**, se eluyó con tampón A a 10 ml/min durante 17 minutos. Después de lo cual se utilizó tampón **13**, metanol al 50% en acetonitrilo, para eluir el isómero **13** de la columna en 8 minutos. Se eliminó todo el solvente y luego se disolvió nuevamente en acetonitrilo y agua. Se liofilizaron las muestras (Masa - 348 mg).



Ejemplo 11b

[0268] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H) δ 8,12 (s, 1H) δ 6,82 (m, 1H) δ 5,96-5,81 (m, 4H) δ 4,03-3,79 (m, 10H) δ 3,49 (s, 1H) δ 3,2 (m, 2H) δ 1,96-1,69 (m, 10H) δ 1,26 (m, 4H) δ 0,91 (m, 12H) ³¹P RMN (CDCl₃) 20,37 (s, IP) MS (M+1) 614

Ejemplo 12b

[0269] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H) δ 8,13 (s, 1H) δ 7,27-7,11 (m, 5H) δ 6,82 (s, 1H) δ 5,97-5,77 (m, 4H) δ 4,14-3,79 (m, 6H) δ 3,64 (t, 1H) δ 2,00-1,88 (bm, 4H) δ 1,31 (dd, ³H) δ 0,91 (m, 6H). ³¹P RMN (CDCl₃) δ 20,12 (s, 0,5 P) δ 19,76 (s, 0,5 P) MS (M+1) 535

Ejemplo 13b

[0270] ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,81 (m 1H), 5,95 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,25 (m, 12H), 0,90 (m, 6H)

[0271] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 586,3

Ejemplo 14

[0272] ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,80 (m 1H), 5,93 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,02 (m, 6H), 3,42 (m,

1H), 3,21 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,35 (m, 8H), 0,92 (m, 12H)

[0273] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 614,3

5 Ejemplo 15

[0274] ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,80 (m 1H), 5,93 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,91 (m, 6H), 3,42 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 12H)

10 **[0275]** Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 586,3

Ejemplo 16

15 **[0276]** ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,80 (m 1H), 6,18 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,02 (m, 6H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,32 (m, 10H), 0,92 (m, 6H)

[0277] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 614,3

Ejemplo 17

20 **[0278]** ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,00 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,04 (m, 8H), 1,66 (m, 4H), 1,38 (m, 6H), 0,98 (m, 6H)

[0279] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 558,3

25

Ejemplo 18

[0280] ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 5,99 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,04 (m, 8H), 1,67 (m, 4H), 1,23 (m, 6H), 0,95 (m, 6H)

30

[0281] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 558,3

Ejemplo 19

35 **[0282]** ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 5,99 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,03 (m, 8H), 1,66 (m, 8H), 0,93 (m, 12H)

[0283] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 586,3

Ejemplo 20

40

[0284] ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,21 (m, 10H), 6,80 (m 1H), 5,91 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,04 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,47 (m, 8H), 0,92 (m, 6H)

[0285] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 738,4

45

Ejemplo 21

[0286] ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,24 (s, 2H), 7,33 (m, 10H), 6,81 (m 1H), 5,88 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,12 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 1,35 (m, 6H)

50

[0287] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 654,3

Ejemplo 22

55 **[0288]** ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,38 (d, 1H) δ 8,12 (d, 1H) δ 7,31-7,10 (m, 5H) δ 6,81 (m, 1H) δ 5,98-5,75 (m, 4H) 4,23-3,92 (M, 7H) δ 3,65 (m, 1H) δ 1,63 (m, 3H) δ 1,26 (m, 4H) δ 1,05-0,78 (m, 3H) ³¹P RMN δ 21,01 (s, 0,6P) δ 20,12 (s, 0,4P) MS (M+1) 521

Ejemplo 23

60

[0289] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,40 (d, 1H) δ 8,13 (d, 1H) δ 7,30-7,10 (m, 5H) δ 6,82 (m, 1H) δ 5,99-5,77 (m, 3H) δ 4,22-3,92 (m, 6H) δ 3,61 (m, 1H) δ 1,65 (m, 4H) δ 1,26-0,71 (m, 6H) ³¹P RMN (CDCl₃) δ 20,99 (s, 0,6P) δ 20,08 (s, 0,4P) MS (M+1) 535

65 Ejemplo 24

[0290] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H) δ 8,08 (d, 1H) δ 7,28-6,74 (m, 10H) δ 5,90 (m, 4H) δ 4,37 (m, 1H) δ 4,05 (m, 5H) δ 3,56 (m, 2H) δ 2,99 (m, 2H) δ 1,55 (m, 2H) δ 1,22 (m, 3H) δ 0,88 (m, 3H) 31P RMN (CDCl₃) δ 20,95 (s, 0,5P) δ 20,01 (s, 0,5P) MS (M+1) 611

5 Ejemplo 25

[0291] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,38 (d, 1H) δ 8,11 (s, 1H) δ 7,31-7,11 (m, 5H) δ 6,82 (s, 1H) δ 5,96-5,76 (m, 4H) δ 4,22-3,63 (m, 6H) δ 2,17 (bm, 2H) δ 1,65 (m, 2H) 1,30 (m, 4H) δ 0,88 (m, 3H). 31P RMN (CDCl₃) δ 20,75 (s, 0,5 P) δ 19,82 (s, 0,5 P) MS (M+1) 521

10

Ejemplo 26

[0292] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,40 (d, 1H) δ 8,09 (d, 1H) δ 7,27-6,74 (m, 10H) δ 5,93-5,30 (m, 4H) δ 4,39 (m, 1H) δ 4,14-3,77 (m, 4H) δ 3,58 (m, 2H) δ 2,95 (m, 2H) δ 1,90 (m, 3H) δ 1,26 (m, 1H) δ 0,85 (m, 6H). 31P RMN (CDCl₃) δ 20,97 (s, 0,5 P) δ 20,04 (s, 0,5 P) MS (M+1) 611

15

Ejemplo 27

[0293] ¹H RMN (CD₃OD): 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 1,23 (m, 12H)

20

[0294] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 530,2

Ejemplo 28

25

[0295] ¹H RMN (CD₃OD): 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 12H)

[0296] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 558,3

30

Ejemplo 29

[0297] ¹H RMN (CD₃OD): 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 5,99 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,01 (m, 8H), 1,66 (m, 8H), 1,32 (m, 8H), 0,96 (m, 12H)

35

[0298] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 642,4

Ejemplo 30

[0299] ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (m, 10H), 6,80 (m 1H), 5,90 (s, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,25 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,92 (m, 6H)

40

[0300] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 706,4

Ejemplo 31

45

[0301] ¹H RMN (CD₃OD): 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,00 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,51 (m, 26H)

[0302] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 666,5

50

Ejemplo 32

[0303] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H) δ 8,17 (d, 1H) δ 7,32-6,82 (m, 5H) δ 6,82 (s, 1H) δ 5,98-5,81 (m, 3H) δ 4,27-3,64 (m, 6H) δ 1,94 (m, 1H) δ 0,90 (m, 6H). 31P RMN (CDCl₃) δ 21,50 (s, 0,5P) δ 21,37 (s, 0,5P) MS (M+1) 521

55

Ejemplo 33

[0304] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H) δ 8,13 (s, 1H) δ 7,27 - 7,14 (m, 5H) δ 6,85 (s, 1H) δ 5,97-5,77 (m, 4H) 4,186-4,05 (m, 7H) δ 1,60 (m, 3H) δ 1,29 (m, 7H) δ 0,90 (m, 3H) 31P RMN (CDCl₃) 20,69 (s, 0,6 P) δ 19,77 (s, 0,4 P) MS (M+1) 549

60

Ejemplo 34

[0305] ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H) δ 8,07 (d, 1H) δ 7,27 - 6,74 (m, 10H) δ 5,91 (m, 2H) δ 5,69 (m, 2H) δ 5,27 (m, 2H) δ 4,55 (m, 2H) δ 4,30 (m, 1H) δ 3,69 (m, 1H) δ 2,95 (m, 1H) δ 5,05 (m, 2H) 31P RMN (CDCl₃) δ 20,94 (s, 0,5P) δ 19,94 (s, 0,5P) MS (M+1) 595

65

Ejemplo 35

5 **[0306]** ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H) δ 8,11 (d, 1H) δ 7,28-7,10 (m, 5H) δ 6,82 (s, 1H) δ 5,98-5,76 (m, 3H) δ 4,18 - 3,56 (m, 4 H) δ 3,59 (m, 1 H) δ 1,74 - 0,70 (m, 12 H). ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 21,00 (s, 0,6 P) δ 20,09 (s, 0,4 P). MS (M+1) 549

Ejemplo 36

10 **[0307]** ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H) δ 8,12 (d,1H) δ 7,29 (m, 2H) δ 7,15 (m, 3H) δ 6,82 (s, 1H) 5,94 (dd, 1H) δ 5,80 (s, 3 H) δ 5,02 (m, 1 H) δ 4,23 - 3,58 (m, 6 H) δ 2,18 (s, 3 H) δ 1,23 (m, 6 H). ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 21,54 (s, 0,5 P) δ 21,43 (s, 0,5 P). MS (M+1) 507

Ejemplo 37

15 **[0308]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,00 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,06 (m, 8H), 1,31 (m, 12H)

[0309] Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 530,3

20 Ejemplo 38

[0310] ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (m, 10H), 6,84 (m 1H), 5,91 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,08 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,21 (m, 6H)

25 **[0311]** Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 682,4

Ejemplo 39

30 **[0312]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,22 (m, 10H), 6,81 (m 1H), 5,90 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,02 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 0,87 (m, 6H)

[0313] Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 710,4

Ejemplo 40

35 **[0314]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,22 (m, 8H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (m 1H), 5,90 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,86 (m, 3H)

40 **[0315]** Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 597,4

Ejemplo 41

45 **[0316]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,20 (m, 9H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m 1H), 5,97 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,13 (m, 6H)

[0317] Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 597,5

Ejemplo 42

50 **[0318]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,33 (m, 10H), 6,83 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 1,90 (m, 4H)

[0319] Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 595,6

55 Ejemplo 43

[0320] ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,83 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 4,10 (m, 5H), 2,50 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,22 (m, 3H)

60 **[0321]** Espectro de masas (m/e): (M+H) $^+$ 567,3

Ejemplo 44

65 **[0322]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,25 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,83 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 4,10 (m, 5H), 2,57 (m, 1H), 1,80 (m, 6H), 1,25 (m, 3H)

[0323] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 547,7

Ejemplo 45

5 **[0324]** ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (m, 2H), 7,17 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,28 (m, 3H), 0,88 (m, 6H)

[0325] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 549,3

10 Ejemplo 46

[0326] ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (m, 2H), 7,12 (m, 10H), 6,83 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,89 (m, 6H)

15 **[0327]** Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 623,4

Ejemplo 47

20 **[0328]** ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (m, 2H), 7,15 (m, 10H), 6,82 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,20 (m, 2H)

[0329] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 609,3

Ejemplo 48

25 **[0330]** ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (m, 2H), 7,20 (m, 9H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,07 (m, 3H), 0,82 (m, 3H)

[0331] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 611,2

30

Ejemplo 49

[0332] ¹H RMN (CD₃OD): 8,20 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 6,82 (m, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 3,93 (m, 6H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,95 (m, 6H)

35

[0333] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 617,3

Ejemplo 50

40 **[0334]** ¹H RMN (CD₃OD): 8,23 (m, 2H), 7,18 (m, 10H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,81 (m, 4H)

[0335] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 609,3

45 Ejemplo 51

[0336] ¹H RMN (CD₃OD): 8,25 (m, 2H), 7,20 (m, 9H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,07 (m, 3H), 0,82 (m, 3H)

50 **[0337]** Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 611,4

Ejemplo 52

55 **[0338]** ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,26 (m, 3H)

[0339] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 533,3

Ejemplo 53

60 **[0340]** ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,03 (m, 7H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,26 (m, 3H)

[0341] Espectro de masas (m/e): (M+H)⁺ 549,2

65

Ejemplo 54

ES 2 720 618 T3

[0342] ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,24 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,01 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,09 (m, 5H), 1,38 (m, 3H) 1,23 (m, 3H)

[0343] Espectro de masas (*m/e*): (M+H)⁺ 513,2

5

Ejemplo 55

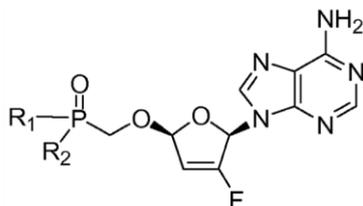
[0344] ¹H RMN para la mezcla de diastereoisómeros en fósforo (300 MHz, CD₃OD ref. solv. 3,30 ppm): δ (ppm) = 8,22-8,27 (m, 2H), 7,09-7,34 (m, 5H), 6,84 (br s, 1H), 5,93-6,02 (m, 2H), 5,00-5,14 (m, 1H), 4,01-4,26 (m, 2H) 3,89-3,94 (m, 1H), 1,50-1,88 (m, 8H), 1,23, (br t, 3H, *J* = 6,8). ³¹P RMN para mezcla de diastereómeros en fósforo (121 MHz, ¹H desacoplado): (ppm) = 23,56, 22,27 (relación ~60:40).

10

REALIZACIONES EJEMPLARES:

15 **[0345]**

20



25

30

Ejemplo	R1	R2	Éster	MW
55	Ala	OPh	cPent	546,5
54	Ala	OCH ₂ CF ₃	Et	512,36
53	Ala	OPh	3-furan-4H	548,47
52	Ala	OPh	cBut	532,47
50	Phe(B)	OPh	Et	582,53
56	Phe(A)	OPh	Et	582,53
57	Ala(B)	OPh	Et	506,43
51	Phe	OPh	sBu(S)	610,58
58	Phe	OPh	cBu	608,57
49	Phe	OCH ₂ CF ₃	iBu	616,51
59	Ala(A)	OPh	Et	506,43
48	Phe	OPh	sBu(R)	610,58
60	Ala(B)	OPh	CH ₂ CPr	532,47
61	Ala(A)	OPh	CH ₂ CPr	532,47
62	Phe(B)	OPh	nBu	610,58
63	Phe(A)	OPh	nBu	610,58
47	Phe	OPh	CH ₂ CPr	608,57
46	Phe	OPh	CH ₂ CBu	622,59
45	Ala	OPh	3-pent	548,51
64	ABA(B)	OPh	Et	520,46
65	ABA(A)	OPh	Et	520,46
44	Ala	OPh	CH ₂ CBu	546,5
43	Met	OPh	Et	566,55
42	Pro	OPh	Bn	594,54
66	Phe(B)	OPh	iBu	610,58
67	Phe(A)	OPh	iBu	610,58

65

ES 2 720 618 T3

(continúa)

	Ejemplo	R1	R2	Éster	MW
5	41	Phe	OPh	iPr	596,56
	40	Phe	OPh	nPr	596,56
	79	Ala	OPh	CH ₂ CPr	532,47
	68	Phe	OPh	Et	582,53
10	69	Ala	OPh	Et	506,43
	70	ABA	OPh	nPent	562,54
	39	Phe	Phe	nPr	709,71
	38	Phe	Phe	Et	681,66
15	37	Ala	Ala	Et	529,47
	71	CHA	OPh	Me	574,55
	36	Gly	OPh	iPr	506,43
	35	ABA	OPh	nBu	548,51
20	34	Phe	OPh	alilo	594,54
	33	Ala	OPh	nPent	548,51
	32	Gly	OPh	iBu	520,46
	72	ABA	OPh	iBu	548,51
25	73	Ala	OPh	nBu	534,48
	31	CHA	CHA	Me	665,7
	30	Phe	Phe	Alilo	705,68
	29	ABA	ABA	nPent	641,68
30	28	Gly	Gly	iBu	557,52
	27	Gly	Gly	iPr	529,47
	26	Phe	OPh	iBu	610,58
	25	Ala	OPh	nPr	520,46
35	24	Phe	OPh	nBu	610,58
	23	ABA	OPh	nPr	534,48
	22	ABA	OPh	Et	520,46
	21	Ala	Ala	Bn	653,61
40	20	Phe	Phe	nBu	737,77
	19	ABA	ABA	nPr	585,57
	18	ABA	ABA	Et	557,52
	17	Ala	Ala	nPr	557,52
45	74	Ala	OPh	iPr	520,46
	75	Ala	OPh	Bn	568,5
	16	Ala	Ala	nBu	585,57
	15	Ala	Ala	iBu	585,57
	14	ABA	ABA	nBu	613,63
50	13b	ABA	ABA	iPr	585,57
	12b	Ala	OPh	iBu	534,48
	77	ABA	OPh	Me	506,43
	78	ABA	OPh	iPr	534,48
55	11b	ABA	ABA	iBu	613,63

en donde Ala representa L-alanina, Phe representa L-fenilalanina, Met representa L-metionina, ABA representa ácido (S)-2-aminobutírico, Pro representa L-prolina, CHA representa ácido 2-amino-3-(S)ciclohexilpropiónico, Gly representa glicina;

los grupos carboxilo de aminoácidos K1 o K2 se esterifican como se indica en la columna de éster, en donde

cPent es ciclopentano éster; Et es etilo éster, 3-furan-4H es el (R) éster tetrahydrofurano-3-ilo; cBut es ciclobutano éster; sBu(s) es el(s) secButilo ester; sBu (R) es el (R) secButilo ester; iBu es isobutilo éster; CH₂CPr es éster de metilciclopropano, nBu es éster n-butílico; CH₂CBu es

metilciclobutano éster; 3-pent es 3-pentilo éster; nPent es nPentilo ester; iPr es isopropilo ester, nPr is nPropilo ester; aliilo es éster alílico; Me es ester metílico; Bn es éster bencílico; y en donde A o B entre paréntesis denota un estereoisómero en fósforo, con el isómero menos polar indicado como (A) y el más polar como (B).

5
[0346] Toda la bibliografía y las citas de patentes anteriores se incorporan aquí expresamente como referencia en las ubicaciones de sus citas. Las secciones o páginas específicamente citadas de los trabajos citados anteriormente se incorporan por referencia con especificidad. La invención se ha descrito con detalle suficiente para permitir que un experto en la técnica elabore y utilice el objeto de las siguientes Realizaciones. Es evidente que ciertas modificaciones de los métodos y composiciones de las siguientes Realizaciones pueden realizarse dentro del alcance y espíritu de la invención.

10
[0347] En las realizaciones a continuación, los subíndices y los superíndices de una variable dada son distintos. Por ejemplo, R^1 es distinto de R^1 .

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

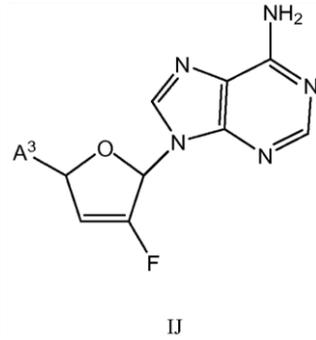
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluidos sus enantiómeros, de fórmula 1J, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,

5

10

15

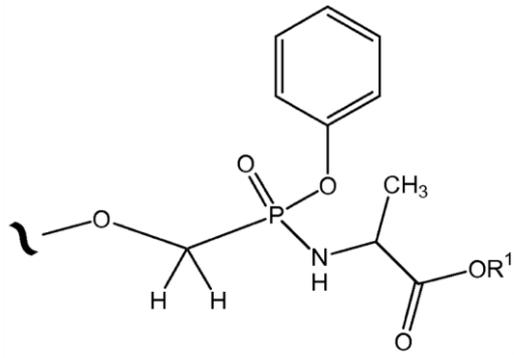


20

en donde:
A³ se selecciona de

25

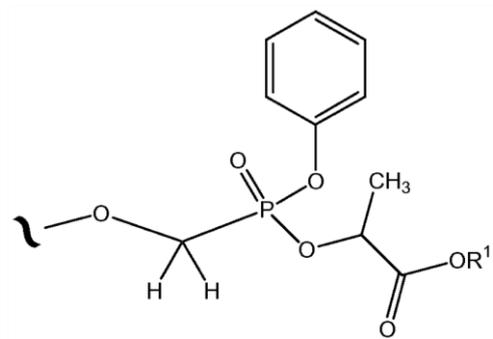
30



35

40

45



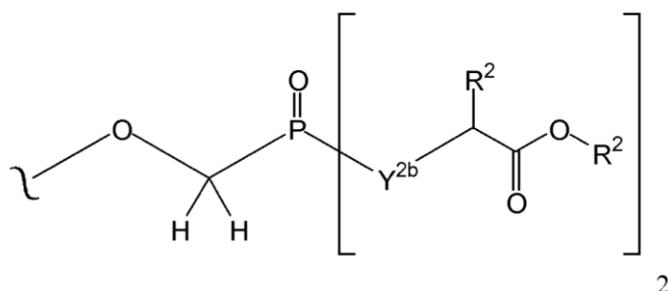
50

o

55

60

65



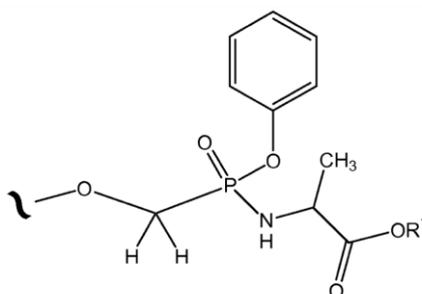
en donde

R¹ es independientemente H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo, y 3,3-dimetilo-2-butilo;

R² es H o alquilo seleccionado de metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilo-2-butilo, 3-metilo-2-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 3-metilo-3-pentilo, 2-metilo-3-pentilo, 2,3-dimetilo-2-butilo, y 3,3-dimetilo-2-butilo; y

Y^{2b} es O o N(R²).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A³ es de la fórmula:



3. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad antiviral eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende además un segundo ingrediente activo.

5. Una combinación que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y uno o más ingredientes antiviralmente activos.

6. La combinación de la reivindicación 5, en donde uno de los ingredientes activos se selecciona del grupo que consiste en Disoproxilo de Tenofovir (Viread), Emtricitabina (Emtriva), una combinación de Tenofovir y Emtricitabina (Truvada), d4T, Efavirenz (Sustiva) o compuestos antivirales de Amprenavir.

7. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 3 o 4 o la combinación de las reivindicaciones 5 o 6 para uso en terapia médica.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para uso en terapia médica en tratamientos antirretrovirales o antihepatinivirus.

9. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para preparar un medicamento para tratar el VIH o un trastorno asociado al VIH.