



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 160**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05857701 .6**

96 Fecha de presentación : **26.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778251**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54

Título: **Conjugados de fosfonato nucleosídico como agentes anti-VIH.**

30

Prioridad: **27.07.2004 US 591811 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.07.2011

73

Titular/es: **GILEAD SCIENCES, Inc.**
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US

72

Inventor/es: **Boojamra, Constantine, G.;**
Lin, Kuei-Ying;
Mackman, Richard, L.;
Markevitch, David, Y.;
Petrakovsky, Oleg, V.;
Ray, Adrian, S. y
Zhang, Lijun

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 160 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

Conjugados de fosfonato nucleosídico como agentes anti-VIH

Campo de la invención

5 La invención se refiere en general a compuestos con una actividad antiviral, y más específicamente con propiedades anti-VIH.

Antecedentes de la invención

10 El SIDA es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Aunque se utilizan ampliamente los fármacos dirigidos a los virus de VIH y han mostrado efectividad, la toxicidad y el desarrollo de las cepas resistentes han limitado su utilidad. Los procedimientos de ensayo capaces de determinar la presencia, ausencia, o cantidades de virus de VIH, son de utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como para diagnosticar la presencia de VIH.

15 La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad relacionada, es un importante problema de salud pública en todo el mundo. El retrovirus del virus de inmunodeficiencia humana 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 que es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Tarrago y colaboradores, *FASEB Journal* 1994, 8:497-503). El SIDA es el resultado de la réplica repetida del VIH-1 y de una disminución en la capacidad inmune, más prominentemente una caída en el número de linfocitos CD4+. El virus maduro tiene un genoma de ARN de una sola cadena que codifica 15 proteínas (Frankel y colaboradores (1998) *Annual Review of Biochemistry*, 67:1-25; Katz y colaboradores (1994) *Annual Review of Biochemistry*, 63:133-173), que incluyen tres enzimas claves: (i) proteasa (Prt) (von der Helm K (1996) *Biological Chemistry*, 377:765-774); (ii) transcriptasa inversa (RT) (Hottiger y colaboradores, (1996) *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 377:97-120), una enzima única para retrovirus; y (iii) integrasa (Asante y colaboradores, (1999) *Advances in Virus Research* 52:351-369; Wlodawer A (1999) *Advances in Virus Research* 52:335-350; Esposito y colaboradores, (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 huésped, y la transcriptasa inversa es la enzima clave en la réplica del genoma viral. En la réplica viral, la transcriptasa inversa actúa tanto como una polimerasa de ADN dependiente del ARN como del ADN, para convertir el genoma de ARN de una sola cadena en ADN de doble cadena. Debido a que la Transcriptasa Inversa (RT) viralmente codificada media las reacciones específicas durante la reproducción natural del virus, la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento de la infección por VIH y la enfermedad relacionada.

25 El análisis de secuencia de los genomas completos de diferentes aislados de VIH infecciosos y no infecciosos, ha proporcionado una luz considerable sobre la formación del virus y los tipos de moléculas que son esenciales para su réplica y maduración hasta una especie infecciosa. La proteasa de VIH es esencial para el procesamiento de los polipéptidos virales gag y gag-pol hasta proteínas de virión maduras. L. Ratner, y colaboradores, *Nature*, 313:277-284 (1985); L. H. Pearl y W. R. Taylor, *Nature*, 329:351 (1987). El VIH exhibe la misma organización de gag/pol/env que se ve en otros retrovirus. L. Ratner, y colaboradores, anterior; S. Wain-Hobson, y colaboradores, *Cell*, 40:9-17 (1985); R. Sanchez-Pescador, y colaboradores, *Science*, 227:484-492 (1985); y M. A. Muesing, y colaboradores, *Nature*, 313:450-458 (1985).

35 Los fármacos aprobados en los Estados Unidos para la terapia de SIDA incluyen inhibidores de nucleósidos de transcriptasa inversa (Smith y colaboradores (1994) *Clinical Investigator*, 17:226-243), inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleósidos (NNRTI), (Johnson y colaboradores (2000) *Advances in Internal Medicine*, 45 (1-40); Porche DJ (1999) *Nursing Clinics of North America*, 34:95-112).

40 Los inhibidores de proteasa de VIH son útiles para limitar el establecimiento y el progreso de la infección mediante su administración terapéutica así como en ensayos de diagnóstico para VIH. Los fármacos inhibidores de proteasa aprobados por la FDA incluyen:

- Saquinavir (Invirase®, Fortovase®, Hoffman-La Roche, Documentos 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).

Los fármacos inhibidores de proteasa experimentales incluyen:

- Fosamprenavir (GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals).
- 5 • Tipranavir (Boehringer Ingelheim).
- Atazanavir (Bristol-Myers Squibb).

El documento WO 2004/096235 divulga compuestos de fosfonato anticáncer que son conjugados que comprenden un agente quimioterapéutico ligado a uno o más grupos fosfonato. El documento WO 2004/096286 describe análogos de fosfonato antivirales que son conjugados que comprenden un compuesto antiviral ligado a uno o más grupos fosfonato. El documento WO 2006/015261 describe compuestos antivirales que tienen opcionalmente al menos un grupo fosfonato. El documento US 2002/0119443 divulga éster-amidatos mixtos de PMPA para terapia retroviral o hepadinaviral. Zhou et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 3399-3408 describe la síntesis, relaciones estructura-actividad, y resistencia a fármacos de nucleósidos no saturados de β -D-3'-fluoro-2', 3' como agentes anti-HIV.

15 Existe la necesidad de agentes terapéuticos anti-VIH, es decir, fármacos que tengan mejores propiedades anti-virales y farmacocinéticas, con una mejor actividad contra el desarrollo de resistencia al VIH, mejor biodisponibilidad oral, mayor potencia, y una vida media efectiva prolongada in vivo. Los nuevos anti-virales de VIH deben ser activos contra las cepas mutantes de VIH, deben tener distintos perfiles de resistencia, menos efectos secundarios, programas de dosificación menos complicados, y deben ser oralmente activos. En particular, existe una necesidad de un régimen de dosificación menos oneroso, tal como una píldora, una vez al día. Aunque se utilizan ampliamente los fármacos que se dirigen a la transcriptasa inversa de VIH, y han mostrado efectividad, en particular cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de las cepas resistentes han limitado su utilidad.

20 La terapia de combinación de anti-virales de VIH ha probado ser altamente efectiva para suprimir la réplica viral hasta niveles no cuantificables durante un período de tiempo sostenido. También, la terapia de combinación con transcriptasa inversa y otros inhibidores de VIH ha mostrado efectos sinérgicos en la supresión de la réplica de VIH. Desafortunadamente, muchos pacientes actualmente fracasan con la terapia de combinación, debido al desarrollo de resistencia a los fármacos, falta de cumplimiento con los complicados regímenes de dosificación, interacciones farmacocinéticas, toxicidad, y falta de potencia. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos inhibidores de transcriptasa inversa de VIH que sean sinérgicos en combinación con otros inhibidores de VIH.

25 La mejora del suministro de fármacos y otros agentes a las células y tejidos objetivos ha sido el enfoque de una investigación considerable durante muchos años. Aunque se han hecho muchos intentos por desarrollar procedimientos efectivos para importar moléculas biológicamente activas hacia dentro de las células, tanto in vivo como in vitro, ninguno ha probado ser enteramente satisfactorio. Con frecuencia es difícil o ineficiente optimizar la asociación del fármaco inhibidor con su objetivo intracelular, mientras que se minimice la redistribución intercelular del fármaco, por ejemplo, hacia las células vecinas.

30 La mayoría de los agentes actualmente administrados por vía parenteral a un paciente no están dirigidos, dando como resultado el suministro sistémico del agente a las células y tejidos del cuerpo donde no es necesario, y con frecuencia es indeseable. Esto puede dar como resultado efectos secundarios adversos del fármaco, y con frecuencia limita la dosis de un fármaco (por ejemplo, los agentes citotóxicos y otros fármacos contra el cáncer o anti-virales) que se puede administrar. En comparación, aunque en general se reconoce que la administración oral de fármacos es un procedimiento conveniente y económico de administración, la administración oral puede dar como resultado: (a) la absorción del fármaco a través de las barreras celulares y de tejido, por ejemplo, hemato-encefálica, epitelial, y de membrana celular, dando como resultado una distribución sistémica indeseable, o (b) la residencia temporal del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. De conformidad con lo anterior, una meta importante ha sido desarrollar procedimientos para dirigir específicamente los agentes hacia las células y tejidos. Los beneficios de este tratamiento incluyen evitar los efectos fisiológicos generales del suministro inapropiado de tales agentes a otras células y tejidos, tales como las células no infectadas. La dirección intracelular se puede lograr mediante procedimientos y composiciones que permitan la acumulación o retención de los agentes biológicamente activos dentro de las células.

Sumario de la invención

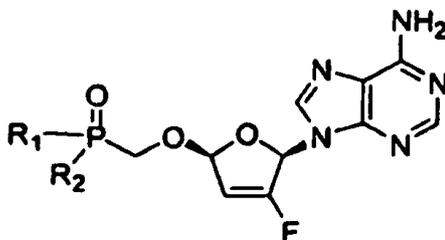
50 La presente invención proporciona compuestos novedosos con actividad contra VIH, es decir, novedosos inhibidores de transcriptasa inversa retroviral humana. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden inhibir la transcriptasa inversa retroviral, y por lo tanto, inhibir la réplica del virus. Son útiles para el tratamiento de pacientes humanos

5 infectados con un retrovirus humano, tal como el virus de inmunodeficiencia humana (cepas de VIH-1 ó VIH-2) o virus de leucemia de células-T humanas (HTLV-I ó HTLV-II), lo cual da como resultado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y/o enfermedades relacionadas. La presente invención incluye novedosos compuestos inhibidores de transcriptasa inversa de VIH de fosfonato y análogos de fosfonato de inhibidores de proteasa conocidos aprobados y experimentales. Los compuestos de la invención proporcionan opcionalmente la acumulación celular, como se estipula más adelante.

10 La presente invención se refiere en general a la acumulación o retención de compuestos terapéuticos dentro de las células. La invención se refiere de una manera más particular a la obtención de altas concentraciones de moléculas que contienen fosfonato en las células infectadas por VIH. La dirección intracelular se puede lograr mediante procedimientos y composiciones que permitan la acumulación o retención de los agentes biológicamente activos dentro de las células. Esta dirección efectiva se puede aplicar a una variedad de formulaciones terapéuticas y procedimientos.

Las composiciones de la invención incluyen nuevos compuestos de transcriptasa inversa que tienen al menos un grupo fosfonato. La invención incluye todos los inhibidores de proteasa aprobados y experimentales con al menos un grupo fosfonato.

15 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la siguiente Fórmula



en la que R₁ y R₂ se seleccionan entre la siguiente tabla:

| R ₁ | R ₂ | 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 |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------------------------|---------------------|
| R ₁ | R ₂ | Éster |
| 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 |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|---------------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| Met | OPh | Et |
| Pro | OPh | Bn |
| Phe(B) | OPh | iBu |
| Phe(A) | OPh | iBu |
| Phe | OPh | iPr |
| Phe | OPh | nPr |
| Ala | OPh | CH ₂ cPr |
| Phe | OPh | Et |
| Ala | OPh | Et |
| ABA | OPh | nPent |
| Phe | Phe | nPr |
| Phe | Phe | Et |
| Ala | Ala | Et |
| CHA | OPh | Me |
| Gly | OPh | iPr |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|----------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| ABA | OPh | nBu |
| Phe | OPh | alilo |
| Ala | OPh | nPent |
| Gly | OPh | iBu |
| ABA | OPh | iBu |
| Ala | OPh | nBu |
| CHA | CHA | Me |
| Phe | Phe | Alilo |
| ABA | ABA | nPent |
| Gly | Gly | iBu |
| Gly | Gly | iPr |
| Phe | OPh | iBu |
| Ala | OPh | nPr |
| Phe | OPh | nBu |
| ABA | OPh | nPr |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|----------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| ABA | OPh | Et |
| Ala | Ala | Bn |
| Phe | Phe | nBu |
| ABA | ABA | nPr |
| ABA | ABA | Et |
| Ala | Ala | nPr |
| Ala | OPh | iPr |
| Ala | OPh | Bn |
| Ala | Ala | nBu |
| Ala | Ala | iBu |
| ABA | ABA | nBu |
| ABA | ABA | iPr |
| Ala | OPh | iBu |
| ABA | OPh | Me |
| ABA | OPh | iPr |
| ABA | ABA | iBu |

en la que Ala representa L-alanina, Phe representa L-fenilalanina, Met representa L-metionina, ABA representa ácido (S)-2-amino-butírico, Pro representa L-prolina, CHA representa ácido 2-amino-3-(S)-ciclohexil-propiónico, Gly representa glicina;

los grupos carboxilo de aminoácido R₁ o R₂ están esterificados, como se denota en la columna de éster, en la que

5 cPent es éster de ciclopentano; Et es etil-éster; 3-furan-4H es el (R)-tetrahidrofuran-3-il-éster; cBut es éster de ciclobutano; sBu(S) es el (S)-sec-butil-éster; sBu(R) es el (R)-sec-butil-éster; iBu es isobutil-éster; CH₂cPr es éster de metil-ciclopropano, nBu es n-butil-éster; CH₂cBu es éster de metil-ciclobutano; 3-pent es 3-pentil-éster; nPent es n-pentil-éster; iPr es isopropil-éster, nPr es n-propil-éster; alilo es alil-éster; Me es metil-éster; Bn es bencil-éster; y

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

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de las realizaciones de ejemplo

Ahora se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes.

15 **Definiciones**

A menos que se informe de otra manera, se pretende que los siguientes términos y frases, como se utilizan en la presente, tengan los siguientes significados:

Cuando se utilizan nombres comerciales en la presente, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto del nombre comercial y los ingredientes farmacéuticos activos del producto del nombre comercial.

20 "Biodisponibilidad" es el grado hasta el cual llega a estar disponible el agente farmacéuticamente activo para el tejido objetivo después de la introducción del agente en el cuerpo. La mejora de la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente activo puede proporcionar un tratamiento más eficiente y efectivo para los pacientes debido a que, para una dosis dada, estará disponible más del agente farmacéuticamente activo en los sitios de tejido objetivos.

25 Los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen a los grupos o fracciones funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) enlazado con un enlace individual a un átomo de carbono, 2) enlazado con un doble enlace a un heteroátomo, 3) enlazado con un enlace individual a un heteroátomo, y 4) enlazado con un enlace individual a otro heteroátomo, en donde cada heteroátomo puede ser igual o diferente. Los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" también incluyen los grupos o fracciones funcionales que comprenden un fósforo en el mismo estado de oxidación que el fósforo descrito anteriormente, así como los grupos o fracciones funcionales que comprenden una fracción de profármaco que pueda separarse de un compuesto, de tal manera que el compuesto retenga un fósforo que tenga las características descritas anteriormente. Por ejemplo, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonamidoato, y grupos funcionales de fosfonatoato. En una realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen los grupos o fracciones funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) enlazado con un enlace individual a un átomo de carbono, 2) enlazado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, 3) enlazado con un enlace individual a un átomo de oxígeno, y 4) enlazado con un enlace individual a otro átomo de oxígeno, así como los grupos o fracciones funcionales que comprenden una fracción de profármaco que pueda separarse de un compuesto, de tal manera que el compuesto retenga un fósforo que tenga tales características. En otra realización específica de la invención, los términos "fosfonato" y "grupo fosfonato" incluyen los grupos o fracciones funcionales dentro de una molécula que comprende un fósforo que está 1) enlazado con un enlace individual a un átomo de carbono, 2) enlazado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, 3) enlazado con un enlace individual a un átomo de oxígeno o de nitrógeno, y 4) enlazado con un enlace individual a otro átomo de oxígeno o de nitrógeno, así como los grupos o fracciones funcionales que comprenden una fracción de profármaco que pueda separarse de un compuesto, de tal manera que el compuesto retenga un fósforo que tenga estas características.

45 El término "profármaco", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia de fármaco, es decir, el ingrediente activo, como un resultado de las reacciones químicas espontáneas, las reacciones químicas catalizadas por enzimas, la fotólisis, y/o las reacciones químicas metabólicas. Por consiguiente, un profármaco es un análogo covalentemente modificado o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

50 "Fracción de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el

metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, disociación enzimática, o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Editores, Harwood Academic Publishers, páginas 113-191). Las enzimas que son capaces de tener un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Las fracciones de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción, y la lipofilicidad, con el fin de optimizar el suministro, la biodisponibilidad, y la eficacia del fármaco. Una fracción de profármaco puede incluir un metabolito activo o al fármaco mismo.

Las fracciones de profármaco de ejemplares incluyen a los aciloxi-metil-ésteres hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ y a los carbonatos de aciloxi-metilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$, en donde R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 20 átomos de carbono, o arilo sustituido de 6 a 20 átomos de carbono. Primeramente se utilizó el aciloxi-alquil-éster como una estrategia de profármaco para los ácidos carboxílicos, y luego se aplica a los fosfatos y fosfonatos de acuerdo con Farquhar y colaboradores, (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; y también las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Subsecuentemente, se utilizó el aciloxi-alquil-éster para suministrar los ácidos fosfónicos a través de las membranas, y para mejorar la biodisponibilidad oral. La estrecha variante del aciloxi-alquil-éster, el alcoxi-carboniloxi-alquil-éster (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como una fracción de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloxi-metil-éster de ejemplo es el pivaloiloxi-metoxilo, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Una fracción de profármaco de carbonato de aciloxi-metilo es el carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfonato puede ser una fracción de profármaco de fosfonato. La fracción de profármaco puede ser sensible a la hidrólisis, tal como, pero no limitándose a, un grupo carbonato de pivaloiloxi-metilo (POC) o POM. De una manera alternativa, la fracción de profármaco puede ser sensible a la disociación enzimáticamente potenciada, tal como un éster de lactato o un grupo éster de fosfonamido.

Se reseña que los aril-ésteres de los grupos de fósforo, en especial los fenil-ésteres, mejoran la biodisponibilidad oral (De Lombaert y colaboradores, (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito los fenil-ésteres que contienen un éster carboxílico orto para el fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se reseña que los bencil-ésteres generan el ácido fosfónico progenitor. En algunos casos, los sustituyentes en la posición orto ó 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 las enzimas, por ejemplo las esterasas, oxidasas, etc., el cual a su vez sufre disociación en el enlace bencílico C-O, para generar el ácido fosfórico y el intermediario de quinona-metida. Los ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell y colaboradores, (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier, documento WO 91/19721. Se han descrito todavía otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier, Documento WO 91/19721). Se reseña que los profármacos que contienen tio son útiles para el suministro intracelular de los fármacos de fosfonato. Estos pro-ésteres contienen un grupo tioetilo en donde el grupo tiol se esterifica con un grupo acilo, o bien se combina con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermediario de tio libre, el cual subsecuentemente se descompone hasta el ácido fosfórico y el episulfuro (Puech y colaboradores, (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria y colaboradores, (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). También se han descrito los ésteres de fosfonato cíclicos como profármacos de los compuestos que contienen fósforo (Erion y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6.312.662).

"Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional, o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección, son bien conocidos en este campo. Ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan con frecuencia para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para asistir en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, formando y rompiendo los enlaces químicos en una forma ordenada y planeada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante las herramientas analíticas comunes. Los intermediarios químicamente protegidos pueden por sí mismos ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos optimizadas, in vitro e in vivo, tales como un pasaje a través de las membranas celulares, y resistencia a la degradación enzimática o al secuestro. En este papel, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos pretendidos, pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco progenitor en un profármaco, mediante lo cual, se libera el fármaco progenitor después de la conversión del profármaco in vivo. Debido a que los profármacos activos pueden ser absorbidos más efectivamente que el fármaco progenitor, los profármacos pueden poseer una mayor

potencia in vivo que el fármaco progenitor. Los grupos protectores se retiran ya sea in vitro, en el caso de los intermediarios químicos, o bien in vivo, en el caso de los profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

- 5 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 las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales derivadas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio, y NX_4^+ (en donde X es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o de un grupo amino, incluyen las sales de los ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico, y succínico; de los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, y *p*-toluensulfónico; y de los ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen al anión de este compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente a partir de H o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono).

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán las sales derivadas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso las sales de los ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables, por ejemplo en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean derivadas o no a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

"Alquilo" es un hidrocarburo de 1 a 18 átomos de carbono que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos. Los ejemplos 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-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-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-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-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-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

"Alqueno" es hidrocarburo de 2 a 18 átomos de carbono que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace de carbono-carbono sp^2 . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

35 "Alquinilo" es hidrocarburo de 2 a 18 átomos de carbono que contienen átomos de carbono normales, secundarios, terciarios, o cíclicos, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace de carbono-carbono, sp . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

40 "Alquilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado de 1 a 18 átomos de carbono de cadena ramificada o recta, o cíclico, y que tiene dos centros de radicales mono-valentes derivados mediante la remoción de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alcano progenitor. Los radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

45 "Alquilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de 2 a 18 átomos de carbono, de cadena ramificada o recta, o cíclico, y que tiene dos centros de radicales mono-valentes derivados mediante la remoción de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alqueno progenitor. Los radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

50 "Alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de 2 a 18 átomos de carbono, de cadena ramificada o recta, o cíclico, y que tiene dos centros de radicales mono-valentes derivados mediante la remoción de dos átomos de hidrógeno a partir de los mismos o dos diferentes átomos de carbono de un alquino progenitor. Los radicales de alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$), y 4-pentileno ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

"Ariilo" significa un radical de hidrocarburo aromático mono-valente de 6 a 20 átomos de carbono, derivado mediante la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor.

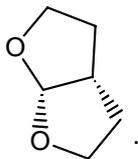
Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, los radicales derivados a partir de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Aralquilo" se refiere a un radical de alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado con un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical de arilo. Los grupos aril-alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftil-metilo, 2-naftil-etan-1-ilo, nafto-bencilo, 2-nafto-fenil-etan-1-ilo, y similares. El grupo aril-alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo la fracción de alquilo, incluyendo los grupos alcanilo, alquenilo, o alquinilo, del grupo aril-alquilo, es de 1 a 6 átomos de carbono, y la fracción de arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido", y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo, y aril-alquilo, respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente que no sea hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -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, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, heterociclo, un grupo protector, o una fracción de profármaco. Los grupos alquilenos, alquenileno, y alquinileno pueden estar similarmente sustituidos.

"Heterociclo", como se utiliza en la presente, incluye, a manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. 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 los 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 la presente, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, ó 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S).

Los ejemplos de los heterociclos incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrahidro-tiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-quinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, decahidro-quinolinilo, octahidro-isoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzo-furanilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantínulo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínulo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínulo, 4H-quinolizínulo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínulo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolínulo, fenantridinilo, acridínulo, pirimidínulo, fenantrolínulo, fenazinilo, fenotiazínulo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínulo, imidazolinilo, pirazolidínulo, pirazolinilo, piperazinilo, indolínulo, isoindolínulo, quinuclidínulo, morfolinilo, oxazolidínulo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidro-furanilo:



A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, en la posición de 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidro-furano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidro-pirrol; en la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 ó 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina, o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con nitrógeno están enlazados 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; en la posición 2 de un isoindol o isoindolina; en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol o β-carbolina. Todavía más típicamente, los heterociclos enlazados con nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-

pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"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 un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos del anillo, y todavía más típicamente 5 ó 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo configurados como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 ó 10 átomos del anillo configurados como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de los 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.

"Enlazador" o "enlace" se refiere a una fracción química que comprende un enlace covalente o una cadena o grupo de átomos que une covalentemente un grupo fosfonato a un fármaco. Los enlazadores incluyen porciones de los sustituyentes A¹ y A³, los cuales incluyen las fracciones tales como: las unidades de repetición de alquioxilo (por ejemplo, polietileno xilo, PEG, polimetileno xilo), y alquil-amino (por ejemplo, polietileno amino, Jeffamine^{MR}); y los ésteres y amidas de diácidos, incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato, y caproamida.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al componente de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer sobre su componente de imagen de espejo.

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

"Diaestereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad, y cuyas moléculas no sean imágenes de espejo una de la otra. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diaestereómeros pueden separarse de acuerdo con los procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una sobre la otra.

El término "tratamiento" o "tratar", hasta el grado en que se relacione con una enfermedad o condición, incluye prevenir la presentación de la enfermedad o condición, inhibir la enfermedad o condición, eliminar la enfermedad o condición, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en la presente siguen en general a S. P. Parker, Editor, McGraw-Hill Dictionary of 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 para girar el plano de la luz polarizada en planos. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L, o R y S, para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos d y l ó (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en planos por el compuesto, significando (= ó 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con prefijo (+) ó d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes de espejo uno del otro. Un estereoisómero específico puede ser también referido como un enantiómero, y una mezcla de estos isómeros con frecuencia es denominada como una mezcla enantiomérica. Una mezcla de 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica o un racemato, que puede presentarse cuando no haya habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o en un proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Grupos Protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen las fracciones de profármaco y los grupos protectores químicos.

Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos y utilizados, y se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, las rutas o los procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte, la decisión sobre cuáles grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG", dependerá de la química de la reacción contra la que se vaya a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidantes, reductoras, u otras condiciones), y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y en general no son, iguales, si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, el PG se utilizará para proteger a los grupos funcionales, tales como los grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino, y por lo tanto, prevenir las reacciones secundarias o facilitar de otra manera la

eficiencia sintética. El orden de desprotección para proporcionar grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción que se vayan a encontrar, y puede presentarse en cualquier orden, como sea determinado por el experto.

5 Se pueden proteger diferentes grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean las funciones de hidroxilo, de ácido carboxílico, de ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen a los "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 estipulados en la presente. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo o tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como será entendido por los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, discutidas más adelante.

10 Se describe un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida, y las reacciones de disociación química correspondientes, en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), el cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, el Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, el Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, el Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, el Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores para el ácido carboxílico, el ácido fosfónico, el fosfonato, el ácido sulfónico, y otros grupos protectores para ácidos, ver Greene como se estipula más adelante. Estos grupos incluyen, a manera de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas.

Dirección Intracelular

20 El grupo fosfonato opcionalmente incorporado de los compuestos de la invención, puede disociarse in vivo en etapas después de haber llegado al sitio deseado de acción, es decir, dentro de una célula. Un mecanismo de acción dentro de una célula puede implicar una primera disociación, por ejemplo mediante esterasa, para proporcionar un intermediario "asegurado adentro" negativamente cargado. La disociación de una agrupación de éster terminal en un compuesto de la invención, por consiguiente, proporciona un intermediario inestable que libera un intermediario "asegurado adentro" negativamente cargado.

Después de pasar hacia dentro de una célula, la disociación o modificación enzimática intracelular del compuesto de fosfonato o de profármaco, puede dar como resultado una acumulación intracelular del compuesto disociado o modificado, mediante un mecanismo de "atrape". Entonces el compuesto disociado o modificado se puede "asegurar adentro" de la célula, mediante un cambio significativo en la carga, polaridad, u otro cambio de propiedades físicas que disminuya la velocidad a la cual el compuesto disociado o modificado pueda salir de la célula, en relación con la velocidad a la cual entró como el profármaco de fosfonato. También pueden ser operativos otros mecanismos mediante los cuales se logre un efecto terapéutico. Las enzimas que son capaces de tener un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfatasas.

Compuestos Inhibidores de VIH

Los compuestos de la invención incluyen aquéllos con una actividad inhibidora de VIH.

La expresión "compuesto inhibidor de VIH" incluye los compuestos que inhiben VIH.

40 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 de menos de aproximadamente 2,500 amu; en otra realización específica de la invención, los compuestos tienen un peso molecular de menos de 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 de menos de 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 mayor de aproximadamente 400 amu.

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

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 (por ejemplo, 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 el 50 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 75 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 90 por ciento en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 98 por ciento en peso libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o el conjugado de la invención está al menos aproximadamente el 99 por ciento 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 (por ejemplo, ex vivo).

Acumulación Celular

En una realización, la invención proporciona compuestos capaces de acumularse en las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas. Las células mononucleares de sangre periférica se refieren a las células sanguíneas que tienen linfocitos y monocitos redondos. Fisiológicamente, las células mononucleares de sangre periférica son componentes críticos del mecanismo contra la infección. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden aislar a partir de la sangre entera heparinizada de los donadores normales sanos o de recubrimientos esponjosos, mediante centrifugación de gradiente de densidad estándar, y se cosechan de la interfase, se lavan (por ejemplo, con suero regulado con fosfato), y se almacenan en un medio de congelación. Las células mononucleares de sangre periférica se pueden cultivar en placas de múltiples pozos. En diferentes tiempos del cultivo, el sobrenadante se puede remover para la evaluación, o bien las células se pueden cosechar y analizar (Smith R. y colaboradores (2003), Blood, 102(7): 2532-2540).

Típicamente, los compuestos de la invención demuestran una mejor vida media intracelular de los compuestos o metabolitos intracelulares de los compuestos en las células mononucleares de sangre periférica humanas, al compararse con los análogos de los compuestos que no tengan el fosfonato o el profármaco de fosfonato. Típicamente, la vida media se mejora por al menos aproximadamente el 50 por ciento, más típicamente por al menos en el intervalo del 50 al 100 por ciento, todavía más típicamente por al menos aproximadamente el 100 por ciento, y todavía muy típicamente por más de aproximadamente el 100 por ciento.

En una realización de la invención, la vida media intracelular de un metabolito del compuesto en las células mononucleares de sangre periférica humanas, se mejora cuando se compara con un análogo del compuesto que no tenga el fosfonato o el profármaco de fosfonato. En estas realizaciones, el metabolito se puede generar intracelularmente, por ejemplo, se puede generar dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas. El metabolito puede ser un producto de la disociación de un profármaco de fosfonato dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas. El profármaco de fosfonato que opcionalmente contiene fosfonato, se puede disociar para formar un metabolito que tenga al menos una carga negativa a un pH fisiológico. El profármaco de fosfonato se puede disociar enzimáticamente dentro de las células mononucleares de sangre periférica humanas para formar un fosfonato que tenga al menos un átomo de hidrógeno activo de la forma P-OH.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o de fósforo quirales. Los compuestos de la invención, por lo tanto, incluyen las mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereómeros, y atropisómeros. En adición, los compuestos de la invención incluyen a los isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las ilustraciones, se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas y diaestereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus componentes enantioméricos o diaestereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente puros ópticamente a través de técnicas bien conocidas, tales como, por ejemplo, la separación de las sales diaestereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido por la conversión de regreso hasta las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, empezando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solamente se puede ilustrar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas son contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir los tautómeros de eno-amina para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de

la invención.

Sales e Hidratos

5 Las composiciones de esta invención opcionalmente comprenden las sales de los compuestos en la presente, en especial las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} , y Mg^{+2} . Estas sales pueden incluir aquéllas derivadas mediante la combinación de los cationes apropiados, tales como los iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, o los iones de amonio y de amino cuaternario con una fracción de anión de ácido, típicamente un ácido carboxílico. Se prefieren las sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua.

10 Las sales de metales típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Los ejemplos de las sales de metales que se preparan de esta manera son las sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Se puede precipitar una sal de metal menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble, mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

15 En adición, se pueden formar sales a partir de la adición de ácido con ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente las aminas, o a los grupos ácidos. Finalmente, se debe entender que las composiciones de la presente comprenden a los compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

20 También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos progenitores con uno o más aminoácidos. Son adecuados cualesquiera de los aminoácidos descritos anteriormente, en especial los aminoácidos que se presentan naturalmente encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido típicamente es uno que tenga una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo lisina, arginina, o ácido glutámico, o un grupo neutro, tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Procedimientos de Inhibición de VIH

Otro aspecto de la invención se refiere a los procedimientos para inhibir la actividad de VIH, los cuales comprenden el paso de tratar una muestra de la que se sospeche que contiene VIH, con una composición de la invención.

25 Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de VIH, como intermediarios para tales inhibidores, o pueden tener otras utilidades, como se describen más adelante. Los inhibidores en general se enlazarán con localizaciones sobre la superficie o en una cavidad del hígado. Las composiciones que se enlacen en el hígado, pueden enlazarse con diferentes grados de reversibilidad. Estos compuestos que se enlazan de una manera sustancialmente irreversible, son candidatos ideales para utilizarse en este procedimiento de la invención. Una vez marcadas, las composiciones de enlace sustancialmente irreversible, son útiles como sondas para la detección de VIH. De conformidad con lo anterior, la invención se refiere a procedimientos para detectar NS3 en una muestra de la que se sospeche que contiene VIH, los cuales comprenden los pasos de: tratar una muestra de la que se sospeche que contiene VIH, con una composición que comprenda un compuesto de la invención enlazado a una marca; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad de la marca. Las marcas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico, e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimiluminiscentes, y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de una forma convencional utilizando grupos funcionales, tales como hidroxilo o amino.

40 Dentro del contexto de la invención, las muestras de las que se sospecha que contienen VIH incluyen materiales naturales o hechos por el hombre, tales como organismos vivos; cultivos de tejido o celulares; muestras biológicas, tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua, o de aire; muestras de bioproductos, tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene VIH. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, tales como seres humanos, y materiales hechos por el hombre, tales como cultivos celulares.

45 La etapa de tratamiento de la invención comprende agregar la composición de la invención a la muestra, o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier procedimiento de administración, como se ha descrito anteriormente.

50 Si se desea, la actividad de VIH después de la aplicación de la composición, se puede observar mediante cualquier procedimiento, incluyendo los procedimientos directos e indirectos de detección de la actividad de VIH. Se contemplan los procedimientos cuantitativo, cualitativo, y semi-cuantitativo para determinar la actividad de VIH. Típicamente, se aplica uno de los procedimientos de rastreo descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro procedimiento, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Muchos organismos contienen VIH. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o en la profilaxis de las condiciones asociadas con la activación de VIH en animales o en el hombre.

5 Sin embargo, en el rastreo de los compuestos capaces de inhibir VIH, se debe tener en mente que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivo celular. Por consiguiente, un ensayo basado en células debe ser la herramienta primaria del rastreo.

Rastros de Inhibidores de VIH

10 Las composiciones de la invención se rastrean para determinar su actividad inhibidora contra VIH, mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la invención, típicamente primero se rastrean las composiciones para determinar la inhibición de VIH in vitro, y luego se rastrean las composiciones que muestren una actividad inhibidora, para determinar su actividad in vivo. Para utilizarse in vivo, se prefieren las composiciones que tengan una K_i (constante de inhibición) in vitro de menos de aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M, y de preferencia menos de aproximadamente 5×10^{-8} M.

Se han descrito con detalle los rastreos in vitro útiles.

Formulaciones Farmacéuticas

15 Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, derrapantes, rellenos, aglutinantes, y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en una forma estéril, y cuando se pretenden para suministrarse mediante una administración diferente de la oral, en general serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes, tales como aquéllos estipulados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxil-alquil-celulosa, hidroxil-alquil-metil-celulosa, ácido esteárico, y similares. El pH de las formulaciones está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

25 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, 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. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

30 Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos procedimientos incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima el ingrediente activo con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

40 Las formulaciones de la presente invención, adecuadas para administración oral, se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas, pastillas, o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad previamente determinada 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 como una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta.

45 Un comprimido se hace mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de actividad superficial, o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer mediante moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o marcar, y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de las mismas.

50 Para administrarse a los ojos o a otros tejidos externos, por ejemplo a la boca y a la piel, las formulaciones de preferencia se aplican como un ungüento o crema tópica que contenga a los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 por ciento en peso/peso (incluyendo los ingredientes activos en un intervalo de entre el 0,1 por ciento y el 20 por ciento en incrementos del 0,1 por ciento en peso/peso, tal como el 0,6 por ciento en peso/peso, el 0,7

por ciento en peso/peso, etc.), de preferencia del 0,2 al 15 por ciento en peso/peso, y muy preferiblemente del 0,5 al 10 por ciento en peso/peso. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. De una manera alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

5 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 por ciento en peso/peso de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, tal 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 o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de los mejoradores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de
10 dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. De preferencia, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que
15 actúe como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizantes, forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante, la cual forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para utilizarse en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo, y lauril-sulfato de sodio.
20

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema de preferencia debe ser un producto no graso, que no manche, y lavable, con una consistencia adecuada para evitar la fuga desde los tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar alquil-ésteres mono- o di-básicos de cadena recta o ramificada, tales 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-etil-hexilo, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los ésteres preferidos los tres últimos. Éstos se pueden utilizar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. De una manera alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.
25

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 contengan al ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contengan al ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que sea adecuado para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina, o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertas, o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para demorar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal, y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.
30
35
40
45

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, tal como aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.
50

Las suspensiones acuosas de la invención contienen a los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de
55

- 5 tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes, tales como fosfatida que se presenta naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, hepta-deca-etilenoxi-cetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores, tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o de propilo normal, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 10 Las suspensiones en aceite se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los estipulados anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
- 15 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 mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los dados a conocer anteriormente. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes, y colorantes.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquís, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen las gomas que se presentan naturalmente, tales como goma arábica y goma de tragacanto, fosfatidas que se presentan naturalmente, tales como lecitina de semilla de soya, ésteres o ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán, y los productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de sorbitán de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol, o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador, un saborizante, o un agente colorante.
- 25
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico por vía parenteral aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-
- 35 diol, o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. En adición, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. En adición, de la misma manera se pueden utilizar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.
- 40 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en tiempo pretendida para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 miligramos del material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador, la cual puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 microgramos del ingrediente activo por mililitro de solución, con el objeto de que se pueda presentar la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mililitros/hora.
- 45
- 50 Las formulaciones adecuadas para administrarse a los ojos incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo de preferencia está presente en estas formulaciones en una concentración del 0.5 al 20 por ciento, convenientemente del 0.5 al 10 por ciento, y en particular de aproximadamente el 15 por ciento en peso/peso.
- 55 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden al ingrediente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden al ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que

comprenden al ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal, tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrometros (incluyendo tamaños de partículas en el intervalo de entre 0.1 y 500 micrometros en incrementos de micras, tales como 0,5, 1, 30 micrometros, 35 micrometros, etc.), las cuales se administran mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante 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 de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de las condiciones asociadas con la actividad de VIH.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan, en adición al ingrediente activo, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.

15 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

20 Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollitas y frascos sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos de la clase previamente descrita. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, como se menciona anteriormente en la presente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Se debe entender que, en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquéllas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

30 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.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos, o gaseosos, los cuales de otra manera sean inertes o aceptables en la técnica veterinaria, y sean compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, por vía parenteral, o por cualquier otra vía deseada.

35 Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo, con el fin de permitir una dosificación menos frecuente, o con el objeto de mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención, formulados para su liberación sostenida o controlada.

40 La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas), del procedimiento de suministro, y de la formulación farmacéutica, y será determinada por el clínico empleando estudios de escala de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 miligramos/ kilogramo de peso corporal al día. Típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kilogramos de peso corporal estará en el intervalo de 1 miligramo a 1000 miligramos, de preferencia entre 5 miligramos y 500 miligramos, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

Vías de Administración

50 Uno o más compuestos de la invención (referidos en la presente como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la condición que se vaya a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica

(incluyendo bucal y sublingual), vaginal, y parenteral (incluyendo subcutánea, intra-muscular, intravenosa, intradérmica, intratecal, y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar oralmente.

5 Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones o condiciones indicadas anteriormente. Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen a los agentes que son efectivos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales, parasitarias, o bacterianas o condiciones asociadas, o para el tratamiento de tumores o condiciones relacionadas, incluyendo 3'-azido-3'-desoxitimidina (zidovudina, AZT), 2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-adenosina (D4A), 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-timidina (D4T), carbovir (2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-guanosina carbocíclica), 3'-azido-2',3'-didesoxi-uridina, 5-fluoro-timidina, (E)-5-(2-bromo-vinil)-2'-desoxi-uridina (BVDU), 2-cloro-desoxi-adenosina, 2-desoxi-coformicina, 5-fluoro-uracilo, 5-fluoro-uridina, 5-fluoro-2'-desoxi-uridina, 5-trifluoro-metil-2'-desoxi-uridina, 6-azauridina, ácido 5-fluoro-orótico, metotrexato, triacetil-uridina, 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-β-arabinosil)-5-yodo-citidina (FIAC), tetrahidro-imidazo(4,5,1-jk)-(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-tione (TIBO), 2'-nor-GMP cíclico, 6-metoxi-purina-arabinosida (ara-M), 2'-O-valerato de 6-metoxi-purina-arabinosida, citosina-arabinosida (ara-C), 2',3'-didesoxi-nucleósidos, tales como 2',3'-didesoxi-citidina (ddC), 2',3'-didesoxi-adenosina (ddA) y 2',3'-didesoxi-inosina (ddI), nucleósidos acíclicos, tales como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMPC, PMEPA, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R,5R)-9->tetra-hidro-5-(fosfometoxi)-2-furanil-adenina, (2R,5R)-1->tetra-hidro-5-(fosfometoxi)-2-furanil-timina; otros anti-virales, incluyendo ribavirina (adenina-arabinosida), 2-tio-6-azauridina, tubercidina, ácido aurintricarboxílico, 3-deazaneoplanocina, neoplanocina, rimantidina, adamantina, y foscarnet (fosfonoformato de trisodio), agentes anti-bacterianos, incluyendo fluoro-quinolonas bactericidas (ciprofloxacina, pefloxacina, y similares); antibióticos bactericidas de amino-glicósido (estreptomina, gentamicina, ampicilina, y similares); inhibidores de β-lactamasa (cefalosporinas, penicilinas, y similares); otros anti-bacterianos, incluyendo tetraciclina, isoniazid, rifampina, cefoperazona, claitromicina, y azitromicina; agentes anti-parasitarios o anti-fúngicos, incluyendo pentamidina (1,5-bis-(4'-amino-fenoxi)-pentano), 9-deaza-inosina, sulfametoxazol, sulfadiazina, quinapiramina, quinina, fluconazol, quetoconazol, itraconazol, Anfotericina B, 5-fluoro-citosina, clotrimazol, hexadecil-fosfocolina y nistatina; inhibidores de la excreción renal, tales como probenicida; inhibidores del transporte de nucleósidos, tales como dipiridamol, dilazep, y nitro-bencil-tioinosina; inmunomoduladores, tales como FK506, ciclosporina A, timosina α-1; citoquinas, incluyendo TNF y TGF-β; interferones, incluyendo IFN-α, IFN-β, y IFN-γ; interleucinas, incluyendo diferentes interleucinas; factores estimulantes de colonias de macrófagos/granulocitos, incluyendo GM-CSF, G-CSF, M-CSF, antagonistas de citoquina, incluyendo anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-interleucina, receptores de interleucina solubles, inhibidores de quinasa C de proteína, y similares.

En adición, los agentes terapéuticos dados a conocer en las Tablas 98 y 99, dirigidos hacia el VIH, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la Tabla 98 da a conocer agentes terapéuticos de VIH/SIDA de ejemplo, y la Tabla 99 da a conocer agentes Anti-virales de VIH de ejemplo, con sus números de Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica correspondientes.

Tabla 98 – Agentes Terapéuticos de VIH/SIDA Ejemplares

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| Introducido en el mercado-1987 | AZT | Azidotimidina | AZTEC | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) |
| | BW-A509U | Zidovudina | Retrovir | | | |
| | Cpd S | | | | | |
| Introducido en el mercado-1992 | NSC-606170 | Didesoxicitidina | Hivid | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | National Cancer Institute (US) (Originador) Roche |
| | Ro-24-2027/000 | Zalcitabina | | | | |
| | Ro-242027 | | | | | |
| | ddC | | | | | |
| | ddCyd | | | | | |
| Introducido en el mercado-1994 | BMY-27857 | Sanilvudina | Zerit | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Bristol-Myers Squibb (Originador) INSERM (Originador) |
| | DTH | Stavudina | | Sistemas de Suministro Químico | | |
| | d4T | | | | | |
| | ddeThd | | | | | |
| Introducido en el mercado-1991 | BMY-40900 | Didanosina | Videx | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Bristol-Myers Squibb (Originador) Bristol-Myers Squibb (Fármaco Huérfano) |
| | DDI | Didesoxi-inosina | | | | |
| | NSC-612049 | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|------------------|---|-------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| | d2I | | | | | |
| | ddlno | | | | | |
| Introducido en el mercado-1989 | rIL-2 | Aldesleucina | Macrolin | Agentes Anti-VIH | IL-2 | Chiron (Originador) Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | rhIL-2 | Interleucina-2 Recombinante | Proleukin | Terapia de Cáncer de Mama Inmunoestimulantes Terapia de Leucemia Terapia de Melanoma Terapia de Síndrome Mielodisplásico Terapia de Leucemia Mieloide Terapia de Linfoma No de Hodgkin Terapia de Cáncer Renal | | |
| Introducido en el mercado-1995 | R-56 | Mesilato de Saquinavir | Fortovase | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Chugai Pharmaceutical (Originador) Chugai Pharmaceutical (Fármaco Huérfano) |
| | Ro-31-8959/003 | | Invirase | | | |
| | | | Fortovase (cápsulas de gel blandas) | | | Roche (Originador) |
| Introducido en el mercado-1989 | | Interferón alfa de leucocitos humanos | Alferon LDO | Fármacos Anti-Virus de Citomegalovirus | | Guangdong |
| | | Interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos) | Alferon N Gel | Agentes Anti-VIH | | HemispheRx |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|----------------------------|------------------|---------------------|---|---------------------------------------|---|
| | | | Alferon N Inyección | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis C | | Interferon Sciences (Originador) |
| | | | Altemol | Fármacos Anti-Virus de Papiloma | | |
| | | | Cellferon | Fármacos Anti-Virales | | |
| | | | | Tratamiento para Verrugas Genitales Agentes para Esclerosis Múltiple Fármacos Oncológicos Tratamiento de Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tratamiento de Disfunción Sexual Femenina | | |
| Introducido en el mercado-1996 | BI-RG-587 BIRG-0587 | Nevirapina | Viramune | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Boehringer Ingelheim (Originador) Nippon Boehringer Ingelheim Roxane |
| Introducido en el mercado-1999 | 1592U89 sulfato | Abacavir sulfato | Ziagen | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) Glaxo SmithKline (Fármaco Huérfano) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|---------------------------|--|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Fase I/II | CD4-IgG | CD4-Inmuno-adhesina | | Medica-mentos para SIDA | | Genentech (Originador) |
| | rCD4-IgG | CD4-inmuno-globulina G Recombinante CD4-inmuno-globulina G Soluble Recombinante | | Inmuno-moduladores | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Introducido en el mercado-1995 | (-)-BCH-189 | Lamivudina | 3TC | Agentes para Cirrosis Hepática | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Glaxo SmithKline |
| | (-)-SddC | | Epivir | Agentes Anti-VIH | | Shire BioChem (Originador) |
| | 3TC | | Epivir-HBV | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | | |
| | GG-714 | | Heptodin | | | |
| | GR-109714X | | Heptovir | | | |
| | BCH-790 (código anterior) | | Lamivir | | | |
| | | | Zeffix Zefix | | | |
| Fase II | KNI-272 | Quinostatina-272 | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Japan Energy (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Introducido en el mercado-2003 | NSC-651714 (-)-FTC 524W91 BW-524W91 | Emtricitabina | Coviracil | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Emory University (Originador) |
| | | | Emtriva | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | | Gilead |
| Introducido en el mercado-1997 | U-90152S | Mesilato de Delavirdina | Rescrip-tor | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Japan tobacco Agouron |
| Pre-Registrado | AG-1661 | HIV-1 Immunogen | Remune | Vacunas para SIDA | | Pfizer (Originador) |
| | RG-83894 | | | | | Pfizer (Fármaco Huérfano) |
| | | | | | | Immune Response (Originador) |
| | RG-83894-103 | | | | | Roemmers |
| Introducido en el mercado-1996 | L-735524 | Sulfato de Indinavir | Crixivan | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Trinity Medical Group |
| | MK-639 | | | | | Banyu Merck & Co. (Originador) |
| Fase I | phAZT | Fosfonato de Azido-timidina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Russian Academy of Sciences (Originador) |
| | | Nicavir | | | | |
| | | Phosphazid | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Fase II | NSC-675451 | (+)-Calanolida A | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Advanced Life Sciences |
| | NSC-664737 (racemato) | Calanolida A | | Tratamiento de Tuberculosis | | Sarawak MediChem US Department of Health & Human Services (Originador) |
| Fase II | 5A8 | | | Agentes Anti-VIH | Anti-CD4 | Biogen Idec (Originador) |
| | Hu-5A8 | | | | Anticuerpos Mono-clonales Humanizados | Tanox |
| | TNX-355 | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| Introducido en el mercado-1999 | 141W94 | Amprenavir | Agene-rase | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Glaxo SmithKline |
| | KVX-478 | | Prozei | | | Kissei |
| | VX-478 | | | | | Vertex (Originador) |
| Introducido en el mercado-1998 | DMP-266 | Efavirenz | Stocrin | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Banyu |
| | L-743726 | | Sustiva | | | Banyu (Fármaco Huérfano) |
| | L-743725 (enantió-mero (+)-) | | | | | Bristol-Myers Squibb (Originador) |
| | L-741211 (racemato) | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Introducido en el mercado-1996 | A-84538 | Ritonavir | Norvir | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Abbott (Originador) |
| | ABT-538 | | | | | Dainippon Pharmaceutical |
| Introducido en el mercado-1997 | AG-1343 | Mesilato de Nelfinavir | Viracept | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Agouron (Originador) |
| | LY-312857 | | | | | Japan Tobacco |
| | AG-1346 (base libre) | | | | | Mitsubishi Pharma |
| Fase III | PRO-2000 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Indevus |
| | PRO-2000/5 | | | Microbicidas | | Medical Research Council |
| | | | | | | Paligent (Originador) |
| Fase III | Gd-Tex | Texafirina de Gadolinio | Xcytrin | Agentes Anti-VIH | | National Cancer Institute |
| | GdT2B2 | Motexafina-gadolinio | | Agentes Mejoradores Anti-Neoplásicos | | Pharma-cyclics (Originador) |
| | PCI-0120 | | | Terapia de Cáncer de Cerebro | | |
| | | | | Terapia Multi-forme de Glioblastoma | | |
| | | | | Terapia de Cáncer de Cabeza y Cuello | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|---|------------------------------|------------------------------|
| | | | | Terapia de Cáncer Pulmonar | | |
| | | | | Terapia de Leucemia Linfocítica | | |
| | | | | Terapia de Mieloma Múltiple | | |
| | | | | Terapia de Linfoma No de Hodgkin | | |
| | | | | Terapia de Cáncer Pulmonar No de Células Pequeñas | | |
| | | | | Radio-sensibilizantes | | |
| | | | | Terapia de Cáncer Renal | | |
| | | | | Terapia de Tumores Sólidos | | |
| Introducido en el mercado-2003 | DP-178 | Enfuvirtida | Fuzeon | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Fusión Viral | Duke University (Originador) |
| | R-698 | Pentafusida | | | | Roche |
| | T-20 | | | | | Trimeris (Originador) |
| Fase II | BC-IL | Interleucinas de Recubri- | MultiKine | Medica-mentos para SIDA | | Cel-Sci (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|---|--|--|
| | | miento Esponjoso | | Inmuno-terapia de Cáncer | | Universidad de Maryland |
| | | | | Terapia de Cáncer Cervical | | |
| | | | | Terapia de Cáncer de Cabeza y Cuello | | |
| | | | | Terapia de Cáncer de Próstata | | |
| Fase II | FP-21399 | | | Agentes Anti- VIH | Inhibidores de Fusión Viral | EMD Lexigen (Originador) Fuji Photo Film (Originador) |
| Fase II | AXD-455 | Clorhidrato de Semapimod | | Agentes Anti- VIH | Inhibidores de Sintasa de Desoxi- hipusina | Axxima |
| | CNI-1493 | | | Anti-psoriáticos | Inhibidores de Quinasa de Proteína Activada por Mitógeno (MAPK) | Cytokine Pharma- Sciences |
| | | | | Agentes para Enfermedad Inflamatoria del Intestino | Inhibidores de Sintasa de Óxido Nítrico | Picower Institute for Medical Research (Originador) |
| | | | | Tratamiento de Trastornos Pancreáticos | | |
| | | | | Terapia de Cáncer Renal | | |
| Fase II | ALVAC MN120 TMGMP | | | Vacunas para SIDA | | ANRS |

ES 2 363 160 T3

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| | ALVAC vCP205 | | | | | Merck & Co. |
| | vCP205 | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | | | | | | Sanofi Pasteur (Originador) |
| | | | | | | Virogenetics (Originador) |
| | | | | | | Walter Reed Army Institute |
| Fase I/II | CY-2301 | | Theradigm -HIV | Vacunas para SIDA | | Epimmune (Originador) |
| | EP HIV- 1090 | | | Vacunas de ADN | | IDM |
| | EP-1090 | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | | | | | | National Institutes of Health |
| Fase II | CD4-IgG2 | | | Agentes Anti- VIH | Inhibidores de Entrada Viral | EpicYTE |
| | PRO-542 | | | | | Formatech |
| | | | | | | GTC Bio- therapeutics |
| | | | | | | Progenics (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Fase I | UC-781 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Biosyn |
| | | | | Microbicidas | | Cellegy |
| | | | | | | Uniroyal (Originador) |
| | | | | | | Universidad de Pittsburgh (Originador) |
| Preclínica | | | ProVax | Vacunas para SIDA | | Progenics (Originador) |
| Fase II | ACH-126443 | Elvucitabina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Polimerasa de ADN | Achillion |
| | L-D4FC | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Vion |
| | beta-L-Fd4C | | | | | Universidad de Yale (Originador) |
| Preclínica | CV-N | Cianovirina N | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Biosyn |
| | | | | Microbicidas | | National Cancer Institute (US) (Originador) |
| Introducido en el mercado-2005 | PNU-140690 | Tipranavir | Aptivus | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Boehringer Ingelheim |
| | U-140690 | | | | | Pfizer (Originador) |
| | PNU-140690E (sal de diNa) | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|--|---|
| Fase I/II | ADA | Azodi-carbonamida | | Agentes Anti-VIH | | National Cancer Institute (US) (Originador) |
| | NSC-674447 | | | | | Rega Institute for Medical Research (Originador) |
| Introducido en el mercado-2001 | Bis(POC)P MPA | Diisoproxil fumarato de Tenofovir | Viread | Medica-mentos para SIDA | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Gilead (Originador) |
| | GS-4331-05 | | | Agentes Anti-VIH | | Japan Tobacco Japan Tobacco (Fármaco Huérfano) |
| Fase II | PA-457 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Maduración Viral | Biotech Research Laboratories (Originador) |
| | YK-FH312 | | | | | Panacos University North Carolina, Chapel Hill (Originador) ViroLogic |
| Fase II | SP-01 | | Anticort | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de la Expresión de ARNm de HMG-CoA-Reductasa | Altachem |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|--------------------------------------|--|
| | SP-01A | | | Fármacos Oncológicos | Inhibidores de Entrada Viral | Universidad de Georgetown (Originador) Samaritan Pharmaceutica Is |
| Introducido en el mercado-2003 | BMS-232632-05 CGP-73547 | Sulfato de Atazanavir | Reyataz | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb (Fármaco Huérfano) |
| | BMS-232632 (base libre) | | | | | Novartis (Originador) |
| Introducido en el mercado-1997 | AZT/3TC | Lamivudina/Zidovudina | Combivir | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) |
| | | Zidovudina/Lamivudina | | | | |
| Fase III | AIDSVAX B/B | | | Vacunas para SIDA | | Genentech (Originador) |
| | AIDSVAX gp120 B/B | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. VaxGen |
| Fase II | (-)-BCH-10652 (-)-dOTC | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Avexa Shire Pharmaceuticals |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización (Originador) |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | AVX-754 | | | | | |
| | BCH-10618 | | | | | |
| | SPD-754 | | | | | |
| Fase II | D-D4FC | | Reverset | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Polimerasa de ADN | Bristol-Myers Squibb (Originador) |
| | DPC-817 | | | | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | IncYTE |
| | RVT | | | | | Pharmasset |
| | beta-D-D4FC | | | | | |
| Fase I/II | VIR-201 | | | Vacunas para SIDA | | Virax (Originador) |
| Preclínica | DDE-46 | | | Agentes Anti-VIH | Fármacos Anti-mitóticos | Paradigm Pharmaceuticals |
| | WHI-07 | | | Fármacos Oncolíticos | Inductores de Apoptosis | Parker Hughes Institute (Originador) |
| | | | | Espermicidas Vaginales | Activadores de Caspasa 3 | |
| | | | | | Activadores de Caspasa 8 | |
| | | | | | Activadores de Caspasa | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | | | | 9 | |
| | | | | | Inhibidores de Microtúbulos | |
| Preclínica | HI-113 | Sampidina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcripción Inversa | Parker Hughes Institute (Originador) |
| | STAMP | Stampidina | | | | |
| | d4T-pBPMAP | | | | | |
| Preclínica | WHI-05 | | | Agentes Anti-VIH | | Paradigm Pharmaceuticals |
| | | | | Espermicidas Vaginales | | Parker Hughes Institute (Originador) |
| Preclínica | 1F7 | | | Agentes Anti-VIH | Anticuerpos Monoclonales de Murino | ImmPheron |
| | CTB-1 | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis C | | Immune Network |
| | MAb 1F7 | | | | | InNexus |
| | | | | | | Sidney Kimmel Cancer Center (Originador) |
| | | | | | | Universidad de British Columbia |
| Presentada en IND | MDI-P | | | Agentes Anti-VIH | | Dana-Farber Cancer Institute |
| | | | | Fármacos Antibacterianos | | Medical Discoveries (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| | | | | Terapia de Asma | | |
| | | | | Tratamiento de Fibrosis Quística | | |
| | | | | Tratamiento de Choque Séptico | | |
| Fase I | PA-14 | | | Agentes Anti-VIH | Anti-CD195 (CCR5) | EpicYTE |
| | PRO-140 | | | | Anticuerpos Mono-clonales Humanizados | Progenics (Originador) |
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | Protein Design Labs |
| Fase II | EpiBr | | Immunitin | Agentes Anti-VIH | | Colthurst (Originador) |
| | HE-2000 | | Inactivin | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | | Edenland |
| | | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis C | | Hollis-Eden (Originador) |
| | | | | Antimalarias | | |
| | | | | Tratamiento de Fibrosis Quística | | |
| | | | | Inmuno-moduladores | | |
| | | | | Tratamiento de | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|---------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | | | | Tuberculosis | | |
| Fase II | ALVAC vCP1452 | | | Vacunas para SIDA | | ANRS |
| | vCP1452 | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Sanofi Pasteur (Originador) Virogenetics (Originador) |
| Fase II | (±)-FTC | | Racivir | Agentes Anti-VIH | | Pharmasset (Originador) |
| | PSI-5004 | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | | |
| Fase III | | Sulfato de Celulosa | | Anti-conceptivos Femeninos | Inhibidores de Entrada Viral | Polydex (Originador) |
| | | Ushercell | | Microbicidas | | |
| Fase I | SF-2 rgp120 | | | Vacunas para SIDA | | Chiron (Originador) |
| | rgp120 SF-2 | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Fase I | MIV-150 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Medivir (Originador) |
| | | | | Microbicidas | | Population Council |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Fase I/II | | | Cytolin | Agentes Anti-VIH | Anti-CD11a/CD18 (LFA-1) | Amerimmune (Originador) |
| | | | | | Anticuerpos Monoclonales de Murino | Cytodyn |
| Fase III | 10D1 mAb | | | Agentes Anti-VIH | Anti-CD152 (CTLA-4) | Bristol-Myers Squibb |
| | Anti-CTLA-4 MAb | | | Terapia de Cáncer de Mama | Anticuerpos Monoclonales Humanos | Medarex (Originador) |
| | MDX-010 | | | Terapia de Cáncer de Cabeza y Cuello | | Medarex (Fármaco Huérfano) |
| | MDX-CTLA4 | | | Terapia de Melanoma | | National Cancer Institute |
| | MDX-101 (anteriormente) | | | Terapia de Cáncer de Próstata | | |
| | | | | Terapia de Cáncer Renal | | |
| Fase II/III | 1018-ISS | | | Medicamentos para SIDA | Oligonucleótidos | Dynavax (Originador) |
| | ISS-1018 | | | Fármacos Anti-alérgicos/Antiasmáticos | | Gilead |
| | | | | Fármacos para Rinitis Alérgica | | Sanofi Pasteur |
| | | | | Inmunomoduladores | | |
| | | | | Terapia de Linfoma No de | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|---|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | Hodgkin | | |
| | | | | Adyuvantes de Vacunas | | |
| Fase I/II | HGTV43 | | Stealth Vector | Agentes Anti-VIH | | Enzo (Originador) |
| | | | | Sistemas de Suministro de Genes | | |
| Fase II | R-147681 | Dapivirina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | IPM |
| | TMC-120 | | | Microbicidas | | Janssen (Originador) |
| | | | | | | Tibotec (Originador) |
| Fase II | DPC-083 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Bristol-Myers Squibb (Originador) |
| Introducido en el mercado-2000 | | Lamivudina/zidovudina/sulfato de abacavir | Trizivir | Agentes Anti-VIH | | Glaxo SmithKline (Originador) |
| Introducido en el mercado-2003 | 908 | Fosamprenavir calcio | Lexiva | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Glaxo SmithKline (Originador) |
| | GW-433908G | | Telzir | Sistemas de Suministro Químico | | Vertex (Originador) |
| | GW-433908 (ácido libre) | | | | | |
| | VX-175 (ácido libre) | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Fase I | | Vacuna de ADN de VIH | | Vacunas para SIDA | | Glaxo SmithKline |
| | | PowderJect Vacuna de ADN de VIH | | | | PowderMed (Originador) |
| Fase III | PC-515 | | Carra-guard | Microbicidas | | Population Council (Originador) |
| Fase II | R-165335 | Etravirina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Janssen (Originador) |
| | TMC-125 | | | | | Tibotec (Originador) |
| Preclínica | SP-1093V | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Polimerasa de ADN | McGill University |
| | | | | | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Supratek (Originador) |
| Fase III | AIDSVAX B/E | | | Vacunas para SIDA | | Genentech (Originador) |
| | AIDSVAX gp120 B/E | | | | | VaxGen |
| | | | | | | Walter Reed Army Institute |
| Introducido en el mercado-2000 | ABT-378/r | Lopinavir/ritonavir | Kaletra | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Abbott (Originador) |
| | ABT-378/ritonavir | | | Tratamiento de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) | | Gilead |
| Fase I | BCH-13520 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa | Shire Pharmaceuticals (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | SPD-756 | | | | Inversa | |
| Fase I/II | BAY-50-4798 | Adargileucina alfa | | Agentes Anti-VIH Inmuno-moduladores Fármacos Oncolíticos | IL-2 | Bayer (Originador) |
| Fase I | 204937 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Glaxo SmithKline |
| | MIV-210 | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis B | | Medivir (Originador) |
| Fase III | | | BufferGel | Microbicidas Espermicidas Vaginales | | Johns Hopkins University (Originador) National Institutes of Health ReProtect (Originador) |
| Fase I | Ad5-FLgag Ad5-gag | | | Vacunas para SIDA Vacunas de ADN | | Merck & Co. (Originador) |
| Fase III | ALVAC E120TMG ALVAC vCP1521 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Sanofi Pasteur (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|--|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| | vCP1521 | | | | | Virogenetics (Originador) Walter Reed Army Institute |
| Fase II | MVA-BN Nef MVA-HIV-1 LAI-nef MVA-nef | | | Vacunas para SIDA | | Bavarian Nordic (Originador) |
| Fase I | DNA/MVA SHIV-89.6 | Vacuna de DNA/MVA de Multi-proteína | | Vacunas para SIDA | | Emory University (Originador) GeoVax Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Fase II | MVA.HIVA | | | Vacunas para SIDA | | Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH (Originador) International AIDS Vaccine Initiative Uganda Virus Research Institute Universidad de Oxford |
| Fase I | LFn-p24 | Vacuna de VIH-Terapope | | Vacunas para SIDA | | Avant (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|--------------------------|------------------|---|------------------------------|--|
| | | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | | | | | | Walter Reed Army Institute |
| Fase III | C31G | Glyminox | Oramed | Agentes Anti-VIH | | Biosyn (Originador) |
| | | | SAVVY | Fármacos Anti-bacterianos | | Cellegy |
| | | | | Agentes Anti-fúngicos | | |
| | | | | Microbicidas | | |
| | | | | Tratamiento de Infecciones Oportunistas | | |
| | | | | Espermicidas Vaginales | | |
| Fase I | BRI-7013 | | VivaGel | Microbicidas | | Biomolecular Research Institute (Originador) |
| | SPL-7013 | | | | | Starpharma |
| Fase I/II | SDS | Dodecil-sulfato de Sodio | Invisible Condom | Agentes Anti-VIH | | Universite Laval (Originador) |
| | SLS | Lauril-sulfato de Sodio | | Fármacos Anti-Virus de Herpes Simplex | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | Fármacos Anti-Virales | | |
| | | | | Microbicidas | | |
| | | | | Espermicidas Vaginales | | |
| Fase I/II | 2F5 | | | Agentes Anti-VIH | Anticuerpos Mono-clonales Humanos | Epicyte |
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | Polymun (Originador) |
| | | | | | | Universitaet Wien (Originador) |
| Fase I | AK-671 | Ancriviroc | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimioquina CCR5 | Schering-Plough (Originador) |
| | SCH-351125 | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| | SCH-C | | | | | |
| | Schering C | | | | | |
| Fase I | DNA/PLG micro-partículas | | | Vacunas para SIDA | | Chiron (Originador) |
| | | | | Vacunas de ADN | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|---|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Fase I | AAV2-gag-PR-DELTA-RT | | | Vacunas para SIDA | | International AIDS Vaccine Initiative |
| | tgAAC-09 | | | Vacunas de ADN | | Targeted Genetics (Originador) |
| | tgAAC09 AAV | | | | | |
| Fase I | AVX-101 | | | Vacunas para SIDA | | AlphaVax (Originador) |
| | AVX-101 VEE | | | Vacunas de ADN | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Fase I | gp160 MN/LAI-2 | | | Vacunas para SIDA | | ANRS |
| | | | | | | Sanofi Pasteur (Originador) |
| | | | | | | Walter Reed Army Institute |
| Preclínica | THPB | 2-OH-propil-beta-ciclodextrina | Trappsol HPB | Agentes Anti-VIH | | Cyclodextrin Technologies Development (Originador) |
| | | O-(2-Hidroxiopropil)-beta-ciclodextrina | | | | |
| Preclínica | MPI-49839 | | | Agentes Anti-VIH | | Myriad Genetics (Originador) |
| Fase I | BMS-378806 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Bristol-Myers Squibb (Originador) |
| | BMS-806 | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|---|------------------------|------------------------|--|--|---|
| Fase I | T-cell HIV Vaccine (Vacuna de VIH de células-T) | | | Vacunas para SIDA | | Hadassah Medical Organization (Originador) Weizmann Institute of Science |
| Fase III | TMC-114 UIC-94017 | Darunavir | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Johnson & Johnson Tibotec (Originador) University of Illinois (Originador) |
| Preclínica | MV-026048 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Medivir (Originador) Roche |
| Preclínica | K5-N,OS(H) | | | Agentes Anti-VIH Microbicidas Fármacos Oncolíticos | Inhibidores de Angiogénesis Inhibidores de Fusión Viral | Glycores 2000 San Raffaele Scientific Institute Universita degli Studi di Bari (Originador) Universita degli Studi di Brescia (Originador) |
| Fase III | UK-427857 | Maraviroc | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimioquina CCR5 | Pfizer (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| Fase I | BILR-355 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Boehringer Ingelheim (Originador) |
| | BILR-355-BS | | | | | |
| Introducido en el mercado-2004 | | Sulfato de Abacavir/lamivudina | Epzicom | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Trans-criptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) |
| | | | Kivexa | | | |
| Preclínica | | | DermaVir | Vacunas para SIDA | | Genetic Immunity (Originador) |
| | | | | Vacunas de ADN | | Research Institute Genetic Human Ther. |
| Fase I/II | 2G12 | | | Agentes Anti-VIH | Anticuerpos Mono-clonales Humanos | EpicYTE |
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | Polymun (Originador) |
| | | | | | | Universitaet Wien (Originador) |
| Fase I | L-000870810 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Integrasa de VIH | Merck & Co. (Originador) |
| | L-870810 | | | | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Fase I | L-870812 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Integrasa de VIH | Merck & Co. (Originador) |
| Fase I | VRX-496 | | | Agentes Anti-VIH | | Universidad de Pennsylvania |
| | | | | Terapia Anti-Sentido | | VIRxSYS (Originador) |
| Preclínica | SAMMA | | | Microbicidas | Inhibidores de Entrada Viral | Mount Sinai School of Medicine (Originador) |
| | | | | | | Rush University Medical Center (Originador) |
| Fase I | Ad5gag2 | | | Vacunas para SIDA | | Merck & Co. (Originador) |
| | MRKAd5 HIV-1 gag | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | MRKAd5gag | | | | | Sanofi Pasteur |
| Fase I | BG-777 | | | Fármacos Anti-Virus de Citomegalovirus | | Virocell (Originador) |
| | | | | Agentes Anti-VIH | | |
| | | | | Fármacos Anti-Virus de Influenza | | |
| | | | | Fármacos Anti-bacterianos | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------|--|--|---|
| | | | | Inmuno-moduladores | | |
| Preclínica | | Hesperidina Sulfonatada | | Anti-conceptivos Microbicidas | | Panjab University (Originador) |
| Fase II | 695634 GW-5634 GW-695634 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) |
| Fase II | GW-678248 GW-8248 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Glaxo SmithKline (Originador) |
| Preclínica | R-1495 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Medivir Roche |
| Preclínica | SMP-717 | | | Fármacos Anti-Virus de Citomegalovirus Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Advanced Life Sciences (Originador) |
| Fase I/II | AMD-070 | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimiocina CXCR4 (SDF-1) Inhibidores de Entrada Viral | AnorMED (Originador) Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. National Institutes of Health |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|----------------------------------|---|
| | | | | | | Health |
| Preclínica | TGF-alfa | | | Agentes Anti-VIH | | Centocor |
| | | | | Fármacos Anti-Parkinsonianos | | Kaleidos Pharma |
| | | | | | | National Cancer Institute (US) (Originador) |
| | | | | | | National Institutes of Health (Originador) |
| Fase II | 873140 | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de quimioquina CCR5 | Glaxo SmithKline |
| | AK-602 | | | | Inhibidores de Entrada Viral | Ono (Originador) |
| | GW-873140 | | | | | |
| | ONO-4128 | | | | | |
| Fase I | TAK-220 | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimioquina CCR5 | Takeda (Originador) |
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| Introducido en el mercado | | V-1 Immunitor | | Vacunas para SIDA | | Immunitor (Originador) |
| | | | | Tratamiento de Trastornos | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | | | Asociados con SIDA | | |
| Fase I | TAK-652 | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimioquina CCR5 | Takeda (Originador) |
| | | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| Presentado en IND | R15K | | BlockAide/CR | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Adventrx Pharmaceuticals |
| | | | | | | M.D. Anderson Cancer Center (Originador) |
| Fase II | R-278474 | Rilpivirina | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Janssen (Originador) |
| | TMC-278 | | | | | |
| Preclínica | KPC-2 | | | Agentes Anti-VIH | | Kucera Pharmaceutical (Originador) |
| Preclínica | INK-20 | | | Agentes Anti-VIH | | Kucera Pharmaceutical (Originador) |
| | | | | Sistemas de Suministro Químico | | |
| Fase I | CCR5 mAb | | | Agentes Anti-VIH | Anti-CD195 (CCR5) | Human Genome Sciences (Originador) |
| | CCR5mAb004 | | | | Anticuerpos Monoclonales Humanos | |
| | | | | | Inhibidores de Entrada | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|--------------------------------|------------------|---|-----------------|-------------------|---|---|
| Preclínica | MIV-170 | | | Agentes Anti-VIH | Viral Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Medivir (Originador) |
| Fase I | DP6-001 | Vacuna de ADN de VIH | | Vacunas para SIDA | | Advanced BioScience |
| | | | | Vacunas de ADN | | CytRx |
| | | | | | | Universidad de Massachusetts (Originador) |
| Fase II | AG-001859 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Pfizer (Originador) |
| | AG-1859 | | | | | |
| Fase I/II | | | GTU-MultiHIV | Vacunas para SIDA | | FIT Biotech (Originador) |
| | | | | Vacunas de ADN | | International AIDS Vaccine Initiative |
| Preclínica | | | Eradic Aide | Vacunas para SIDA | | Adventrx Pharmaceuticals |
| | | | | | | M.D. Anderson Cancer Center (Originador) |
| Introducido en el mercado-2004 | | Diisoproxil fumarato de Tenofovir / emtricitabina | Truvada | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Gilead (Originador) |
| | | | | | | Japan Tobacco |
| Preclínica | | | BlockAide/VP | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Adventrx Pharmaceuticals |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | | | | | | (Originador) |
| Preclínica | TPFA | | Thiovir | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Adventrx Pharmaceuticals |
| | | | | Terapia de Cáncer Cervical | | National Cancer Institute |
| | | | | Tratamiento para Verrugas Genitales | | Universidad de Southern California (Originador) |
| Fase I/II | MetX | MetabolitoX | | Agentes Anti-VIH | | Tripep (Originador) |
| | alfa-HGA | | | | | |
| Preclínica | NV-05A | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Idenix (Originador) |
| Fase I/II | IR-103 | | | Vacunas para SIDA | | Immune Response |
| Preclínica | MX-100 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Pharmacor (Originador) |
| | PL-100 | | | | | Procyon Biopharma (Originador) |
| | | | | | | ViroLogic |
| Fase I | | | | Agentes Anti-VIH | | Fresenius (Originador) |
| | | | | Terapia Genética | | Georg-Speyer-Haus (Originador) |
| Fase I | SCH-D | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimio- | Schering-Plough |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------|--|---|
| | | | | | quina CCR5 | (Originador) |
| | Sch-417690 | | | | Inhibidores de Entrada Viral | |
| Preclínica | | ImmunoVex-HIV | | Vacunas para SIDA | | BioVex (Originador) |
| Fase I | CYT-99-007 | | | Agentes Anti-VIH | | Cytheris (Originador) |
| | rhIL-7 | | | Inmuno-moduladores | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. National Cancer Institute |
| Fase I | | adyuvante recombinante o-gp140/MF59 | | Vacunas para SIDA | | Chiron (Originador) Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Fase II | BMS-488043 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Entrada Viral | Bristol-Myers Squibb (Originador) |
| Preclínica | KP-1212 | | | Agentes Anti-VIH | | Koronis (Originador) |
| | SN-1212 | | | | | |
| Preclínica | AMD-887 | | | Agentes Anti-VIH | Antagonistas de Quimio-cina CCR5 Inhibidores de Entrada Viral | AnorMED (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|---|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| Fase I | KP-1461 | | | Agentes Anti-VIH | | Koronis (Originador) |
| | SN-1461 | | | Sistemas de Suministro Químico | | |
| Preclínica | | | DES-10 | Agentes Anti-VIH | | AusAm Biotechnologies (Originador) |
| | | | | Fármacos Anti-Virus de Herpes | | National Institutes of Health |
| Preclínica | APP-069 | | | Agentes Anti-VIH | | Aphios (Originador) |
| Preclínica | PC-815 | MIV-150/Carraguard | | Agentes Anti-VIH | | Medivir (Originador) |
| | | MIV-150/PC-515 | | Microbicidas | | Population Council (Originador) |
| Preclínica | FGI-345 | | | Agentes Anti-VIH | | Functional Genetics (Originador) |
| Preclínica | RPI-MN | | | Agentes Anti-VIH | | Nutra Pharma (Originador) |
| | | | | | | Recepto Pharm (Originador) |
| Preclínica | | Diisoproxil fumarato de Tenofovir/emtricitabina/efavirenz | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Transcriptasa Inversa | Bristol-Myers Squibb (Originador) Gilead (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|--|-------------------------------|--|
| | | | | | | Merck & Co. (Originador) |
| Preclínica | MVA-BN HIV Polytope | | | Vacunas para SIDA | | Bavarian Nordic (Originador) |
| Preclínica | MVA-BN HIV Multi- antígeno | | | Vacunas para SIDA | | Bavarian Nordic (Originador) |
| Preclínica | PBS-119 | | | Inmuno- estimulantes | | Phoenix Biosciences (Originador) |
| Fase II | | HIV-1 Tat Vacuna Toxoide | | Vacunas para SIDA | | Neovacs |
| | | Tat Vacuna Toxoide | | | | Sanofi Pasteur |
| | | | | | | Univ. Maryland Biotechnology Institute |
| Fase III | TNP VGV-1 | Proteína Nuclear de Timo | | Agentes Anti- VIH | | Viral Genetics |
| Fase I | VCR-ADV- 014 | | | Vacunas para SIDA | | GenVec (Originador) |
| | VRC- HIVADV014 -00-VP | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| Preclínica | SP-010 | | | Agentes Anti- VIH | | Georgetown University (Originador) |
| | SP-10 | | | Tratamiento de Trastornos Cognitivos | | Samaritan Pharma- ceuticals |
| Fase I/II | GS-9137 | | | Agentes Anti- de Integración | Inhibidores de Integración | Gilead |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|--|-----------------|--|------------------------------|--|
| | JTK-303 | | | VIH | de VIH | Japan Tobacco (Originador) |
| Fase I/II | | Vacuna de células dendríticas cargada de ARN | | Vacunas para SIDA Vacunas de Cáncer Terapia de Melanoma Terapia de Cáncer Renal | | Argos Therapeutics (Originador) |
| Fase I | | IFN-alfa kinoide | Antiferon | Vacunas para SIDA Agentes para Lupus Eritematoso Sistémico Vacunas | | Neovacs (Originador) Sanofi Pasteur |
| Fase II | DNA.HIVA | | | Vacunas para SIDA | | International AIDS Vaccine Initiative |
| | HIVA | | | Vacunas de ADN | | ML Laboratories (Originador) Uganda Virus Research Institute Universidad de Oxford |
| Fase I | DEBIO-025 | | | Agentes Anti-VIH | | Debiopharm (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| | UNIL-025 | | | Fármacos Anti-Virus de Hepatitis C | | |
| | | | | Tratamiento de Embolia Isquémica | | |
| Preclínica | | Vacuna de VIH | | Vacunas para SIDA | | Berna Biotech (Originador) |
| | | Vacuna de MV-VIH | | | | |
| Fase I | 825780 | | | Vacunas de ADN | | Glaxo SmithKline (Originador) |
| | | | | Vacunas Virales | | |
| Fase I | C-1605 | | | Medica-mentos para SIDA | | Merck & Co. (Originador) |
| Fase I | ADMVA | | | Vacunas para SIDA | | Aaron Diamond AIDS Research Center Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH (Originador) |
| | | | | | | International AIDS Vaccine Initiative |
| Preclínica | BL-1050 | | | Medica-mentos para SIDA | | BioLineRx Hebrew University (Originador) Yissum |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Fase I | CAP | Celulosa acetato ftalato | | Microbicidas | Inhibidores de Entrada Viral | New York Blood Center |
| | | | | Espermicidas Vaginales | | |
| Preclínica | QR-437 | | | Agentes Anti-VIH | | Quigley Pharma (Originador) |
| Fase II | MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef | | | Vacunas para SIDA | | Merck & Co. (Originador) |
| | MRKAd5 HIV-1 trivalente | | | | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |
| | MRKAd5gag/pol/nef | | | | | |
| Preclínica | | | CarryVac-HIV | Vacunas para SIDA | | Tripep (Originador) Vaccine Research Institute of San Diego |
| Preclínica | | | HIV-RAS | Medicamentos para SIDA | | Tripep (Originador) |
| Preclínica | PL-337 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Procyon Biopharma (Originador) |
| Fase I | DNA-C | | | Vacunas para SIDA | | EuroVacc Foundation |
| | DNA-HIV-C | | | | | Universitaet Regensburg (Originador) |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Fase II | | Lipo-5 | | Vacunas para SIDA | | ANRS INSERM (Originador) Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Sanofi Pasteur (Originador) |
| Fase I | | Lipo-6T | | Vacunas para SIDA | | ANRS INSERM (Originador) Sanofi Pasteur (Originador) |
| Fase I | EnvPro | | | Vacunas para SIDA | | St. Jude Children's Res. Hosp. (Originador) |
| Fase I | TCB-M358 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Therion (Originador) |
| Fase I | TBC-M335 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Therion (Originador) |
| Fase I | TBC-F357 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|---------------------|---|-----------------|-------------------|------------------------------|--|
| | | | | | | Therion (Originador) |
| Fase I | TBC-F349 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Therion (Originador) |
| Fase I | TBC-M358/TBC-M355 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Therion (Originador) |
| Fase I | TBC-F357/TBC-F349 | | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Therion (Originador) |
| Fase I | HIV CTL MEP | Vacuna de peptídica CTL de múltiples epítomos | | Vacunas para SIDA | | Nat. Inst. Allergy & Infectious Dis. Wyeth Pharmaceuticals (Originador) |
| Fase I | VRC-DNA-009 | | | Vacunas para SIDA | | National Institutes of Health (Originador) |
| | VRC-HIVDNA009-00-VP | | | Vacunas de ADN | | |
| Preclínica | REP-9 | | | Agentes Anti-VIH | Oligo-nucleótidos | REPLICor (Originador) |
| | | | | Fármacos Anti- | | |

| Fase Más Alta | Nombre de Código | Nombre Genérico | Nombre de Marca | Grupo Terapéutico | Grupo de Mecanismo de Acción | Organización |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | | | | Virales | | |
| Preclínica | PPL-100 | | | Agentes Anti-VIH | Inhibidores de Proteasa de VIH | Procyon Biopharma (Originador) |
| | | | | Sistemas de Suministro Químico | | |
| Fase I/II | BI-201 | | | Agentes Anti-VIH | Anticuerpos Mono-clonales Humanos | BioInvent (Originador) |

Tabla 99 – Antivirales de VIH de Ejemplo y Números de Patentes

| | |
|----|---|
| 5 | Ziagen (Abacavir sulfato, documento US 5.034.394) |
| | Epzicom (Abacavir sulfato/lamivudina, documento US 5.034.394) |
| | Hepsera (Adefovir dipivoxil, documento US 4.724.233) |
| | Agenerase (Amprenavir, documento US 5.646.180) |
| | Reyataz (Atazanavir sulfato, documento US 5.849.911) |
| 10 | Rescriptor (Delavirdina mesilato, documento US 5.563.142) |
| | Hivid (Didesoxicitidina; Zalcitabina, documento US 5.028.595) |
| | Videx (Didesoxi-inosina; Didanosina, documento US 4.861.759) |
| | Sustiva (Efavirenz, documento US 5.519.021) |
| | Emtriva (Emtricitabina, documento US 6.642.245) |
| | Lexiva (Fosamprenavir calcio, documento US 6.436.989) |
| 15 | Virudin; Triapten; Foscavir (Foscarnet sodio, documento US 6.476.009) |
| | Crixivan (Indinavir sulfato, documento US 5.413.999) |
| | Epivir (Lamivudina, documento US 5 047.407) |
| | Combivir (Lamivudina/Zidovudina, documento US 4.724.232) |
| | Aluviran (Lopinavir) |
| 20 | Kaletra (Lopinavir/ritonavir, documento US 5.541.206) |

(CONT)

Viracept (Nelfinavir mesilato, documento US 5.484.926)

Viramune (Nevirapina, documento US 5.366.972)

Norvir (Ritonavir, documento US 5.541.206)

5 Invirase; Fortovase (Saquinavir mesilato, documento US 5.196.438)

Zerit (Stavudina, documento US 4.978.655)

Truvada (Diisoproxil fumarato de Tenofovir/emtricitabina, documento US 5.210.085)

Aptivus (Tipranavir)

Retrovir (Zidovudina; Azidotimidina, documento US 4.724.232)

10 Metabolitos de los Compuestos de la Invención

También se describen en el presente documento los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en la presente. Estos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares, del compuesto administrado, primordialmente debido a los procesos enzimáticos. De conformidad con lo anterior, la invención incluye los compuestos producidos mediante 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. Estos productos típicamente se identifican mediante la preparación de un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ ó H³), administrarlo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0.5 miligramos/kilogramo) a un animal, tal como una rata, ratón, cobayo, mono, o al hombre, dando suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas), y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre, o de otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, debido a que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de enlazarse con los epítomos sobrevivientes en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en este campo. Los productos de la conversión, siempre que no se encuentren de otra manera in vivo, son útiles en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, inclusive cuando no posean una actividad inhibidora de VIH por sí mismos.

Se conocen las recetas y los procedimientos para determinar la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales subrogadas. Los compuestos se definen en la presente como estables en el tracto gastrointestinal, cuando se desprotege menos de aproximadamente el 50 por ciento molar de los grupos protegidos en el jugo intestinal o gástrico subrogado después de la incubación durante 1 hora a 37°C. Simplemente debido a que los compuestos son estables en el tracto gastrointestinal, esto no significa que no puedan hidrolizarse in vivo. Los profármacos de fosfonato de la invención típicamente serán estables en el sistema digestivo, pero se hidrolizan sustancialmente hasta el fármaco progenitor en el lumen digestivo, en el hígado, o en otro órgano metabólico, o dentro de las células en general.

35 Procedimientos ejemplares para fabricar los Compuestos de la Invención

La invención también describe procedimientos para fabricar las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la materia. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, Nueva York), Volumen 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Volumen 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Volumen 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Volumen 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Volumen 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Volumen 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En 9 Volúmenes, Barry M. Trost, Editor en Jefe (Pergamon Press, Nueva York, 1993, en impresión).

45 Más adelante se proporciona un número de procedimientos ejemplares para la preparación de las composiciones de la invención. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de estas preparaciones.

En general, las condiciones de reacción, tales como la temperatura, el tiempo de reacción, los solventes, los procedimientos para el procesamiento, y similares, serán aquéllos comunes en la técnica para la reacción particular que se vaya a llevar a cabo. 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. El procesamiento típicamente consiste en apagar cualesquiera reactivos sin reaccionar, seguido por la división entre un sistema en capas de agua/orgánicas (extracción), y separar la capa que contenga el producto.

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

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

15 Las técnicas sintéticas convencionales, tales como la remoción azeotrópica de los subproductos de la reacción, y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, medios ambientes de gas inerte), son comunes en este campo, y se aplicarán cuando sean aplicables.

Esquemas y Ejemplos

Los aspectos generales de estos procedimientos ejemplares se describen más adelante y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos opcionalmente se separa, se aísla, y/o se purifica antes de usarse en los procesos subsecuentes.

20 En general, las condiciones de reacción, tales como la temperatura, el tiempo de reacción, los solventes, los procedimientos de procesamiento, y similares, serán aquéllos comunes en la técnica para la reacción particular que se vaya a llevar a cabo. 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. El procesamiento típicamente consiste en apagar cualesquiera reactivos sin reaccionar, seguido por la división entre un sistema en capas de agua/orgánicas (extracción), y separar la capa que contenga el producto.

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

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

35 Las técnicas sintéticas convencionales, tales como la remoción azeotrópica de los subproductos de la reacción, y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, medios ambientes de gas inerte), son comunes en este campo, y se aplicarán cuando sean aplicables.

40 Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento", y similares, cuando se utilicen en relación con una operación sintética química, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, permitir que reaccione, llevar hasta el contacto, y otros términos comunes en la materia para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera que se convierten en una o más entidades químicas diferentes. 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", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en el ámbito de la síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno "se trató", "se hizo reaccionar", "se permitió reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica la manera razonable y usual en la que se permite que reaccionen los productos químicos orgánicos. A menos que se indique de otra manera, se pretenden concentraciones normales (de 0.01 M a 10 M, típicamente de 0.1 M a 1 M), temperaturas normales (de -100°C a 250°C , típicamente de -78°C a 150°C , más típicamente de -78°C a 100°C , y todavía muy típicamente de 0°C a 100°C), recipientes de reacción normales (típicamente de vidrio, plástico, metal), solventes, presiones, atmósferas normales (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua, o nitrógeno o argón para las sensibles al oxígeno y al agua), etc. En la selección de las condiciones y aparatos para el "tratamiento" en un proceso dado, se utiliza el conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica. En particular, un experto ordinario en el campo de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y aparatos razonablemente esperados para llevar a cabo

con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos, basándose en el conocimiento en la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares y en los ejemplos (referidos posteriormente en la presente como "esquemas ejemplares") conducen a diferentes análogos de los materiales de ejemplo específicos producidos. Las citas anteriormente mencionadas que describen los procedimientos adecuados de síntesis orgánica, son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares, puede ser conveniente separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o se purifican (posteriormente en la presente, se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado, mediante las técnicas comunes en este campo. Típicamente, estas separaciones involucran extracción en múltiples fases, cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de procedimientos, incluyendo, por ejemplo: en fase inversa y en fase normal; por exclusión de tamaños; de intercambio de iones; los procedimientos y aparatos de cromatografía de líquidos a presión alta, media, y baja; analítica a pequeña escala; de lecho en movimiento simulado (SMB), y cromatografía de capa delgada o gruesa de preparación, así como las técnicas de cromatografía de capa delgada a pequeña escala y por evaporación instantánea.

Otra clase de procedimientos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para enlazarse con, o para hacer de otra manera separable, un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un subproducto de reacción, o similares. Estos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio de iones, o similares. De una manera alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de enlace tales como anticuerpos, proteínas de enlace, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción de iones de líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición, y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción en múltiples fases, y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas que tengan más probabilidades de lograr la separación deseada.

Se puede obtener un solo estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, mediante la resolución de la mezcla racémica empleando un procedimiento tal como la formación de diaestereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (*Stereochemistry of Carbon Compounds*, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H. (1975), *J. Chromatogr.*, 113: (3) 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales, y separación mediante cristalización fraccionaria u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diaestereómeros, y conversión hasta los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

De acuerdo con el procedimiento (1), se pueden formar sales diaestereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -fenil-etil-amina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que tengan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas se pueden inducir para separarse mediante cristalización fraccionaria o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos de amino, la adición de los ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diaestereoméricas.

De una manera alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., página 322). Los compuestos diaestereoméricos se pueden formar mediante la reacción de los compuestos asimétricos con reactivos de derivación quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diaestereómeros y la hidrólisis para proporcionar el xanteno enantioméricamente enriquecido libre. Un procedimiento para determinar la pureza óptica involucra elaborar ésteres quirales, tales como un mentil-éster, por ejemplo, cloroformato de (-)-mentilo, en la presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluoro-metil)-fenilo (Jacob III. (1982), *J. Org. Chem.*, 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de resonancia magnética nuclear con el objeto de determinar la presencia de los dos diaestereómeros atropisoméricos. Los diaestereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal y en fase inversa, siguiendo los procedimientos para la separación de las naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., Documento WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral (Chiral

Liquid Chromatography (1989), W. J. Lough, Editor Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, (1990), J. of Chromatogr., 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante los procedimientos empleados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

5 Sección General de Ejemplos

En el presente documento se proporciona un número de procedimientos ejemplares para la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo, en los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente. Estos procedimientos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones, y no pretenden limitar el alcance de los procedimientos aplicables. Ciertos compuestos de la invención se pueden utilizar como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, en seguida se ilustra la interconversión de diferentes compuestos de fosfonato de la invención.

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

Los siguientes esquemas **32 a 38** describen la preparación de los ésteres de fosfonato de la estructura general R-enlace-P(O)(OR¹)₂, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes. Los grupos R¹ unidos a un éster de fosfonato, o a precursores para el mismo, se pueden cambiar empleando las transformaciones químicas establecidas. Las reacciones de interconversión de los fosfonatos se ilustran en el Esquema **S32**. El grupo R en el Esquema **32** representa la subestructura, es decir, el andamiaje de fármaco con el que se une el sustituyente de enlace-P(O)(OR¹)₂, ya sea en los compuestos de la invención, o bien en los precursores para los mismos. En el punto de la ruta sintética de conducir una interconversión de fosfonato, se pueden proteger ciertos grupos funcionales en R. Los procedimientos empleados para una transformación de fosfonato dada dependen de la naturaleza del sustituyente R¹, y del sustrato con el que se una el grupo fosfonato. La preparación e hidrólisis de los ésteres de fosfonato se describen en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976, páginas 9 y siguientes.

En general, la síntesis de los ésteres de fosfonato se logra mediante el acoplamiento de una amina o alcohol de nucleófilo con el precursor electrofílico de fosfonato activado correspondiente. Por ejemplo, la adición de cloro-fosfonato sobre el 5'-hidroxilo del nucleósido es un procedimiento bien conocido para la preparación de los monoésteres de fosfato de nucleósido. El precursor activado se puede preparar mediante varios procedimientos bien conocidos. Los cloro-fosfonatos útiles para la síntesis de los profármacos se preparan a partir del 1,3-propanodiol sustituido (Wissner y colaboradores (1992), J. Med. Chem., 35: 1650). Los cloro-fosfonatos se elaboran mediante la oxidación de los cloro-fosfolanos correspondientes (Anderson y colaboradores (1984), J. Org. Chem., 49: 1304), los cuales se obtienen mediante la reacción del diol sustituido con tricloruro de fósforo. De una manera alternativa, el agente de cloro-fosfonato se elabora mediante el tratamiento de los 1,3-dioles sustituidos con oxiclورو de fósforo (Patois y colaboradores (1990), J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1577). También se pueden generar especies de cloro-fosfonato in situ a partir de los fosfitos cíclicos correspondientes (Silverburg y colaboradores (1996), Tetrahedron Lett., 37: 771-774), los cuales a su vez se pueden elaborar a partir del intermediario de clorofosfolano o fosforamidato. El intermediario de fosforofluoridato preparado ya sea a partir de pirofosfato o bien de ácido fosfórico, también puede actuar como precursor en la preparación de los profármacos cíclicos (Watanabe y colaboradores (1988), Tetrahedron Lett., 29: 5763-66).

Los profármacos de fosfonato de la presente invención también se pueden preparar a partir del ácido libre mediante las reacciones de Mitsunobu (Mitsunobu (1981), Synthesis, 1; Campbell (1992), J. Org. Chem., 47: 6331), y otros reactivos de acoplamiento con ácido, incluyendo, pero no limitándose a, carbodi-imidas (Alexander y colaboradores (1994), Collect. Czech. Chem. Commun., 59: 1853; Casara y colaboradores (1992), Bioorg. Med. Chem. Lett., 2: 145; Ohashi y colaboradores (1988), Tetrahedron Lett., 29: 1189), y sales de benzotriazoliloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (Campagne y colaboradores (1993), Tetrahedron Lett., 34: 6743).

Los haluros de arilo sufren una reacción catalizada por Ni⁺² con los derivados de fosfito, para dar compuestos que contienen fosfonato de arilo (Balthazar y colaboradores (1980), J. Org. Chem., 45: 5425). Los fosfonatos también se pueden preparar a partir del cloro-fosfonato en la presencia de un catalizador de paladio utilizando triflatos aromáticos (Petrakis y colaboradores (1987), J. Am. Chem. Soc., 109: 2831; Lu y colaboradores (1987), Synthesis 726). En otro procedimiento, los ésteres de fosfonato de arilo se preparan a partir de los fosfatos de arilo bajo condiciones de reconfiguración aniónica (Melvin (1981), Tetrahedron Lett., 22: 3375; Casteel y colaboradores (1991), Synthesis, 691). Las sales de N-alcoxi-arilo con derivados de metales alcalinos del fosfonato de alquilo cíclico, proporcionan la síntesis general para los enlazadores de 2-fosfonato de heteroarilo (Redmore (1970), J. Org. Chem., 35: 4114). Estos procedimientos anteriormente mencionados también pueden extenderse a los compuestos en donde el grupo W⁵ es un heterociclo. Los profármacos de 1,3-propanilo cíclico de los fosfonatos también se sintetizan a partir de los diácidos fosfónicos y los propano-1,3-dioles sustituidos utilizando un reactivo de acoplamiento, tal como 1,3-di-ciclo-hexil-carbodi-imida (DCC) en la presencia de una base (por ejemplo, piridina). Otros agentes de acoplamiento basados en carbodi-

imida, como la 1,3-di-isopropil-carbodi-imida, o el reactivo soluble en agua, clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (EDCI), también se pueden utilizar para la síntesis de fármacos de fosfonato cíclico.

La conversión de un diéster de fosfonato **S32.1** en el monoéster de fosfonato correspondiente **S32.2** (Esquema 32, Reacción 1), se lleva a cabo mediante un número de procedimientos. Por ejemplo, el éster **S32.1**, en donde R¹ es un grupo aralquilo, tal como bencilo, se convierte en el compuesto de monoéster **S32.2** mediante su reacción con una base orgánica terciaria, tal como diazabicyclo-octano (DABCO) o quinuclidina, como se describe en J. Org. Chem. (1995), 60: 2946. La reacción se lleva a cabo en un solvente de hidrocarburo inerte, tal como tolueno o xileno, a aproximadamente 110°C. La conversión del diéster **S32.1** en donde R¹ es un grupo arilo, tal como fenilo, o un grupo alqueno, tal como alilo, en el monoéster **S32.2**, se efectúa mediante el tratamiento del éster **S32.1** con una base, tal como hidróxido de sodio acuoso en acetonitrilo, o hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso. Los diésteres de fosfonato **S32.1**, en donde uno de los grupos R¹ es aralquilo, tal como bencilo, y el otro es alquilo, se convierten en los monoésteres **S32.2** en donde R¹ es alquilo, mediante hidrogenación, por ejemplo utilizando un catalizador de paladio sobre carbón. Los diésteres de fosfonato en donde ambos grupos R¹ son alqueno, tal como alilo, se convierten en el monoéster **S32.2** en donde R¹ es alqueno, mediante su tratamiento con cloro-tris-(trifenil-fosfina)-rodio (catalizador de Wilkinson) en etanol acuoso a reflujo, opcionalmente en la presencia de diazabicyclo-octano, por ejemplo empleando el procedimiento descrito en J. Org. Chem. (1973), 38: 3224, para la disociación de los carboxilatos de alilo.

La conversión de un diéster de fosfonato **S32.1** o de un mono-éster de fosfonato **S32.2** en el ácido fosfónico correspondiente **S32.3** (Esquema 32, Reacciones 2 y 3), se puede efectuar mediante la reacción del diéster o del monoéster con bromuro de trimetil-sililo, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1979), 739. La reacción se conduce en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en la presencia de un agente sililante, tal como bis-(trimetil-silil)-trifluoro-acetamida, a temperatura ambiente. Un monoéster de fosfonato **S32.2** en donde R¹ es aralquilo, tal como bencilo, se convierte en el ácido fosfónico correspondiente **S32.3**, mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio, o mediante su tratamiento con cloruro de hidrógeno, en un solvente etéreo, tal como dioxano. Un monoéster de fosfonato **S32.2** en donde R¹ es alqueno, tal como, por ejemplo, alilo, se convierte en el ácido fosfónico **S32.3** mediante su reacción con un catalizador de Wilkinson en un solvente orgánico acuoso, por ejemplo en acetonitrilo acuoso al 15 por ciento, o en etanol acuoso, por ejemplo empleando 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 donde R¹ es fenilo, se describe en J. Am. Chem. Soc. (1956), 78: 2336.

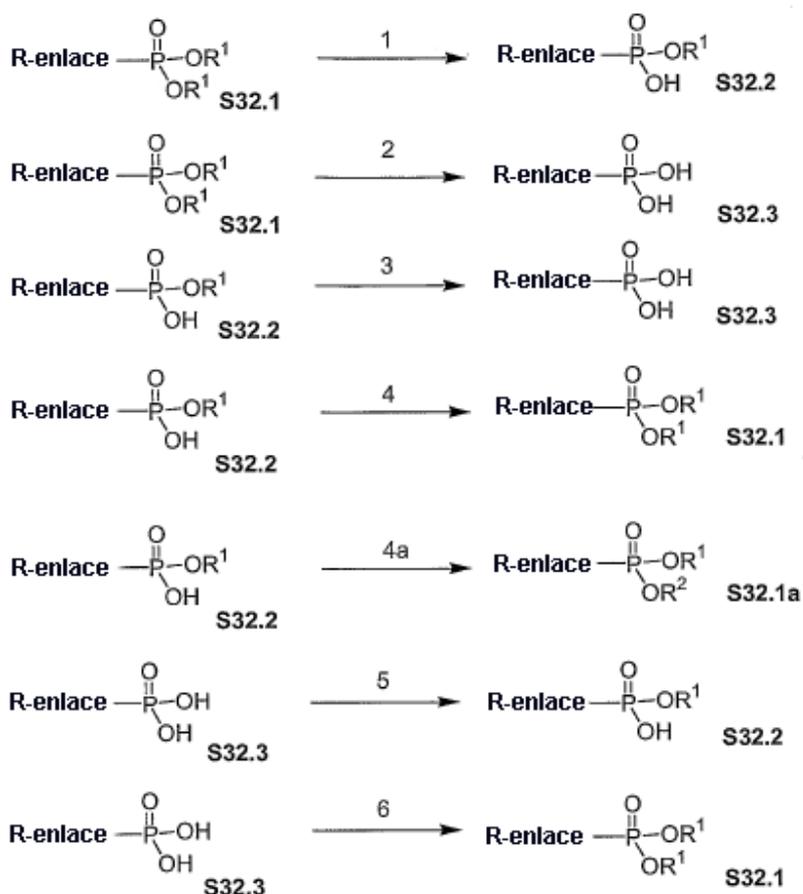
La conversión de un monoéster de fosfonato **S32.2** en un diéster de fosfonato **S32.1** (Esquema 32, Reacción 4), en donde el grupo R¹ recién introducido es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o aralquilo, se efectúa mediante un número de reacciones en donde el sustrato **S32.2** se hace reaccionar con un compuesto de hidroxilo R¹OH, en la presencia de un agente de acoplamiento. Típicamente, el segundo grupo éster de fosfonato es diferente del primer grupo éster de fosfonato introducido, es decir, R¹ es seguido por la introducción de R², en donde cada uno de R¹ y R² es alquilo, aralquilo, haloalquilo tal como cloroetilo, o aralquilo (Esquema 32, Reacción 4a), en donde **S32.2** se convierte hasta **S32.1a**. Los agentes de acoplamiento adecuados son aquellos empleados para la preparación de los ésteres de carboxilato, e incluyen una carbodi-imida, tal como dicitlo-hexil-carbodi-imida, en cuyo caso, la reacción de preferencia se conduce en un solvente orgánico básico, tal como piridina, o hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tri-pirrolidino-fosfonio (PYBOP, Sigma), en cuyo caso, la reacción se lleva a cabo en un solvente polar, tal como dimetil-formamida, en la presencia de una base orgánica terciaria, tal como di-isopropil-etil-amina, o Aldritiol-2 (Aldrich), en cuyo caso, la reacción se conduce en un solvente básico, tal como piridina, en la presencia de una triaril-fosfina, tal como trifenil-fosfina. De una manera alternativa, la conversión del monoéster de fosfonato **S32.2** hasta el 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 de hidroxilo R¹OH, en la presencia de azodicarboxilato de dietilo y una triaril-fosfina tal como trifenil-fosfina. De una manera alternativa, el monoéster de fosfonato **S32.2** se transforma en el diéster de fosfonato **S32.1**, en donde el grupo R¹ introducido es alqueno o aralquilo, mediante la reacción del monoéster con el haluro R¹Br, en donde R¹ es alqueno o aralquilo. La reacción de alquilación se conduce en un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida o acetonitrilo, en la 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, mediante su reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maier, editores, Wiley, 1976, página 17, y el producto así obtenido, RP(O)(OR¹)Cl, se hace entonces reaccionar con el compuesto de hidroxilo R¹OH, en la presencia de una base, tal como trietil-amina, para proporcionar el diéster de fosfonato **S32.1**.

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 procedimientos descritos anteriormente para la preparación del diéster de fosfonato R-enlace-P(O)(OR¹)₂ **S32.1**, excepto que solamente se emplea una proporción molar del componente R¹OH ó R¹Br. Los fosfonatos de dialquilo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de: Quast y colaboradores (1974), Synthesis 490; Stowell y colaboradores (1990), Tetrahedron Lett., 3261; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica

Número US 5663159.

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 de hidroxilo R¹OH, en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como Aldritiol-2 (Aldrich) y trifetil-fosfina. La reacción se conduce en un solvente básico, tal como piridina. De una manera alternativa, los ácidos fosfónicos **S32.3** se transforman en los ésteres fosfónicos **S32.1** en donde R¹ es arilo, por medio de una reacción de acoplamiento que emplea, por ejemplo, dicitclohexil-carbodi-imida en piridina a aproximadamente 70°C. Alternativamente, los ácidos fosfónicos **S32.3** se transforman en los ésteres fosfónicos **S32.1** en donde R¹ es alqueno, por medio de una reacción de alquilación. El ácido fosfónico se hace reaccionar con el bromuro de alqueno R¹Br en un solvente orgánico polar tal como una solución de acetonitrilo, a la temperatura de reflujo, en la presencia de una base, tal como carbonato de cesio, para proporcionar el éster fosfónico **S32.1**.

Esquema 32



15 Preparación de carbamatos de fosfonato

Los ésteres de fosfonato pueden contener un enlace de carbamato. La preparación de los carbamatos se describe en Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, editor, Pergamon, 1995, Volumen 6, páginas 416 y siguientes, y en Organic Functional Group Preparations, por S. R. Sandler y W. Karo, Academic Press, 1986, páginas 260 y siguientes. El grupo carbamoilo se puede formar mediante la reacción de un grupo hidroxilo de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia, incluyendo las enseñanzas de Ellis, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2002/0103378 A1, y de Hajima, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6018049.

El Esquema 33 ilustra diferentes procedimientos mediante los cuales se sintetiza el enlace de 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 donde Lv es un grupo saliente, tal como halógeno, imidazolilo, benzotriazolilo, y similares, como se describe en la presente. El derivado activado **S33.2** se hace reaccionar entonces con una amina **S33.3**, para proporcionar el producto de carbamato **S33.4**. Los Ejemplos 1 a 7 del Esquema 33, ilustran procedimientos mediante los cuales se efectúa la reacción general. Los Ejemplos 8 a 10 ilustran procedimientos alternativos para la preparación de los carbamatos.

El Esquema 33, Ejemplo 1, ilustra la preparación de carbamatos empleando un derivado de cloroformilo del alcohol **S33.5**. En este procedimiento, el alcohol **S33.5** se hace reaccionar con fosgeno, en un solvente inerte tal como tolueno, a aproximadamente 0°C, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 3, 167, 1965, o con un reactivo equivalente, tal como cloroformato de tricloro-metoxilo, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 6, 715, 1988, para proporcionar el cloroformato **S33.6**. Este último compuesto se hace reaccionar entonces con el componente de amina **S33.3**, en la 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 solvente miscible con agua, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de hidróxido de sodio acuoso, como se describe en Org. Syn. Coll., Volumen 3, 167, 1965, para proporcionar el carbamato **S33.7**. De una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo en dicloro-metano, en la presencia de una base orgánica, tal como di-isopropil-etil-amina o dimetil-amino-piridina.

El Esquema 33, Ejemplo 2, ilustra la reacción del compuesto de cloroformato **S33.6** con imidazol, para producir la imidazolida **S33.8**. Entonces el producto de imidazolida se hace reaccionar con la amina **S33.3**, para dar el carbamato **S33.7**. La preparación de la imidazolida se lleva a cabo en un solvente aprótico, tal como dicloro-metano, a 0°C, y la preparación del carbamato se conduce en un solvente similar, a temperatura ambiente, opcionalmente en la presencia de una base, tal como dimetil-amino-piridina, como se describe en J. Med. Chem., 1989, 32, 357.

El Esquema 33, Ejemplo 3, ilustra la reacción del cloroformato **S33.6** con un compuesto de hidroxilo activado R"OH, para proporcionar el éster de carbonato mixto **S33.10**. La reacción se conduce en un solvente orgánico inerte, tal como éter o dicloro-metano, en la presencia de una base, tal como diciclo-hexil-amina o trietil-amina. El componente de hidroxilo R"OH se selecciona a partir del grupo de compuestos **S33.19** a **S33.24** mostrados en el Esquema 33, y compuestos similares. Por ejemplo, si el componente R"OH es hidroxil-benzotriazol **S33.19**, N-hidroxi-succinimida **S33.20**, o penta-cloro-fenol **S33.21**, se obtiene el carbonato mixto **S33.10** mediante la reacción del cloroformato con el compuesto de hidroxilo en un solvente etéreo, en la presencia de diciclo-hexil-amina, como se describe en Can. J. Chem., 1982, 60, 976. Una reacción similar en donde el componente R"OH es penta-fluoro-fenol **S33.22** o 2-hidroxi-piridina **S33.23**, se lleva a cabo en un solvente etéreo, en la presencia de trietil-amina, como se describe en Syn., 1986, 303, y Chem. Ber., 118, 468, 1985.

El Esquema 33, Ejemplo 4, ilustra la preparación de carbamatos en donde se emplea un alquiloxi-carbonil-imidazol **S33.8**. En este procedimiento, se hace reaccionar un alcohol **S33.5** con una cantidad equimolar de carbonil-di-imidazol **S33.11**, para preparar el intermediario **S33.8**. La reacción se conduce en un solvente orgánico aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Entonces el aciloxi-imidazol **S33.8** se hace reaccionar con una cantidad equimolar de la amina R'NH₂, para proporcionar el carbamato **S33.7**. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico, tal como diclorometano, como se describe en Tet. Lett., 42, 2001, 5227, para proporcionar el carbamato **S33.7**.

El Esquema 33, Ejemplo 5, ilustra la preparación de carbamatos por medio de un intermediario de alcoxi-carbonil-benzotriazol **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 de alcoxi-carbonilo **S33.13**. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico, tal como benceno o tolueno, en la presencia de una amina orgánica terciaria, tal como trietil-amina, como se describe en Synthesis, 1977, 704. Entonces el producto se hace reaccionar con la amina R'NH₂ para proporcionar el carbamato **S33.7**. La reacción se conduce en tolueno o etanol, desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, como se describe en Synthesis, 1977, 704.

El Esquema 33, Ejemplo 6, ilustra la preparación de carbamatos en donde se hace reaccionar un carbonato (R"O)₂CO, **S33.14**, con un alcohol **S33.5**, para proporcionar el intermediario de alquiloxi-carbonilo **S33.15**. Este último reactivo se hace entonces reaccionar con la amina R'NH₂, para proporcionar el carbamato **S33.7**. El procedimiento en donde se deriva el reactivo **S33.15** a partir del hidroxil-benzotriazol **S33.19** se describe en Synthesis, 1993, 908; el procedimiento en donde se deriva el reactivo **S33.15** a partir de la N-hidroxi-succinimida **S33.20**, se describe en Tet. Lett., 1992, 2781; el procedimiento en donde se deriva el reactivo **S33.15** a partir de la 2-hidroxi-piridina **S33.23** se describe en Tet. Lett., 1991, 4251; el procedimiento en donde se deriva el reactivo **S33.15** a partir del 4-nitro-fenol **S33.24** se describe en Synthesis, 1993, 103. La reacción entre cantidades equimolares del alcohol ROH y el carbonato **S33.14** se conduce en un solvente orgánico inerte a temperatura ambiente.

El Esquema 33, Ejemplo 7, ilustra la preparación de carbamatos a partir de alcoxi-carbonil-azidas **S33.16**. En este procedimiento, el cloroformato **S33.6** se hace reaccionar con una azida, por ejemplo azida de sodio, para proporcionar la

alcoxi-carbonil-azida **S33.16**. Este último compuesto se hace entonces reaccionar con una cantidad equimolar de la amina $R'NH_2$, para proporcionar el carbamato **S33.7**. La reacción se conduce a temperatura ambiente, en un solvente aprótico polar, tal como sulfóxido de dimetilo, por ejemplo como se describe en Synthesis, 1982, 404.

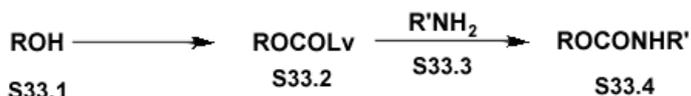
5 El Esquema 33, Ejemplo 8, ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y el derivado de cloroformilo de una amina **S33.17**. En este procedimiento, el cual se describe en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, página 647, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un solvente aprótico, tal como acetonitrilo, en la presencia de una base, tal como trietil-amina, para proporcionar el carbamato **S33.7**.

10 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, el cual se describe en Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, página 645, los reactivos se combinan a temperatura ambiente en un solvente aprótico, tal como éter o dicloro-metano y similares, para proporcionar el carbamato **S33.7**.

15 El Esquema 33, Ejemplo 10, ilustra la preparación de carbamatos por medio de la reacción entre un alcohol ROH y una amina $R'NH_2$. En este procedimiento, el cual se describe en Chem. Lett., 1972, 373, los reactivos se combinan a temperatura ambiente, en un solvente orgánico aprótico tal como tetrahidrofurano, en la presencia de una base terciaria, tal como trietil-amina, y selenio. Se pasa monóxido de carbono a través de la solución, y la reacción procede para proporcionar el carbamato **S33.7**.

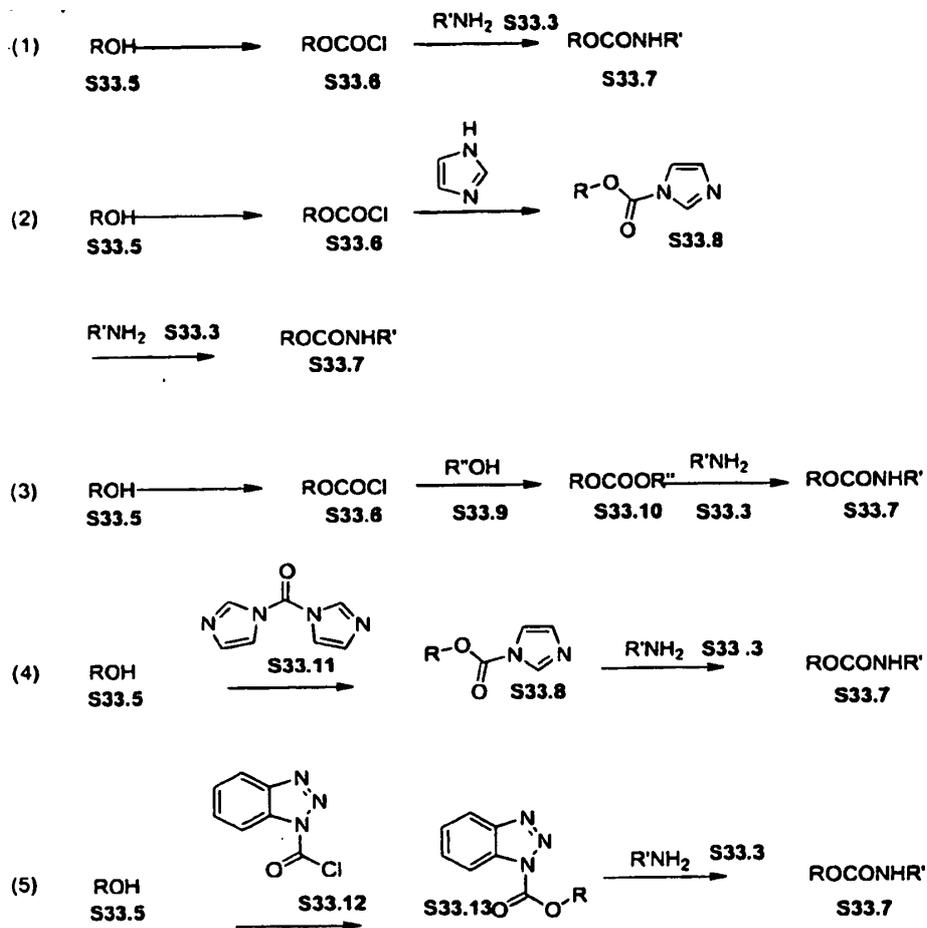
Esquema 33. Preparación de carbamatos

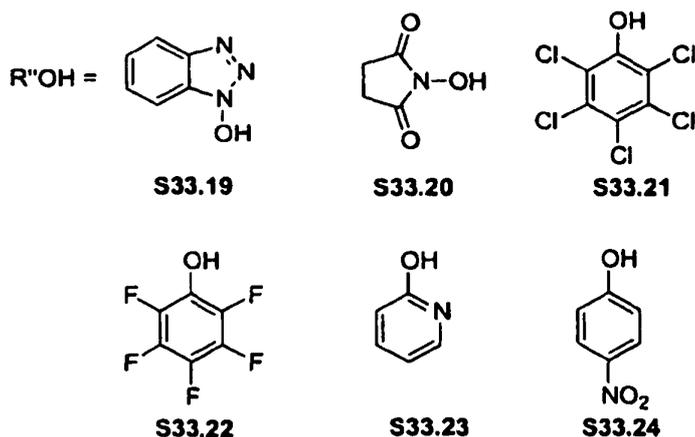
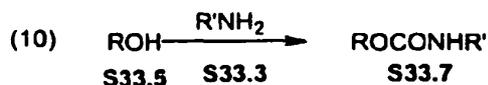
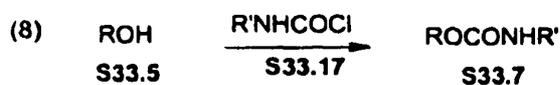
Reacción general



20

Ejemplos





PREPARACIÓN DE BISAMIDATOS, MONOAMIDATOS, DIÉSTERES Y MONOÉSTERES DE FOSFONATO SUSTITUIDO POR CARBOALCOXILO

5

Hay un número de procedimientos disponibles para la conversión de los ácidos fosfónicos en amidatos y ésteres. En un grupo de procedimientos, el ácido fosfónico se convierte en un intermediario activado aislado, tal como cloruro de fosforilo, o el ácido fosfónico se activa in situ para reaccionar con una amina o con un compuesto de hidroxilo.

La conversión de los ácidos fosfónicos en cloruros de fosforilo se lleva a cabo mediante la reacción con cloruro de tionilo,

por ejemplo como se describe en J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063, o en J. Org. Chem., 1994, 59, 6144, o mediante la reacción con cloruro de oxalilo, como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251, o en J. Org. Chem., 1994, 59, 6144, o mediante la reacción con pentacloruro de fósforo, como se describe en J. Org. Chem., 2001, 66, 329, o en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372. Entonces los cloruros de fosforilo resultantes se hacen reaccionar con aminas o compuestos de hidroxilo, en la presencia de una base, para proporcionar los productos de amidato o éster.

Los ácidos fosfónicos se convierten en derivados de imidazolilo activados mediante la reacción con carbonil-di-imidazol, como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312, o en Nucleosides & Nucleotides (2000) 19: 1885. Los derivados de sulfoniloxilo activados se obtienen mediante la reacción de los ácidos fosfónicos con cloruro de triclorometil-sulfonilo o con cloruro de tri-isopropil-bencen-sulfonilo, como se describe en Tet. Lett. (1996) 7857, o en Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 663. Los derivados de sulfoniloxilo activados se hacen entonces reaccionar con aminas o compuestos de hidroxilo, para proporcionar los amidatos o ésteres.

De una manera alternativa, el ácido fosfónico y la amina o el reactivo de hidroxilo se combinan en la presencia de un agente de acoplamiento de di-imida. La preparación de los amidatos y ésteres fosfónicos por medio de reacciones de acoplamiento en la presencia de dicitlo-hexil-carbodi-imida se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 312, o en Coll. Czech. Chem. Comm. (1987) 52: 2792. El uso de la etil-dimetil-amino-propil-carbodi-imida para la activación y el acoplamiento de los ácidos fosfónicos se describe en Tet. Lett., (2001) 42: 8841, o en Nucleosides & Nucleotides (2000) 19: 1885.

Se han descrito un número de reactivos de acoplamiento adicionales para la preparación de amidatos y ésteres a partir de los ácidos fosfónicos. Los agentes incluyen Aldritiol-2, y PYBOP y BOP, como se describen en J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, y en J. Med. Chem. (1997) 40: 3842, mesitilen-2-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), como se describe en J. Med. Chem. (1996) 39: 4958, difenil-fosforil-azida, como se describe en J. Org. Chem. (1984) 49: 1158, 1-(2,4,6-trisopropil-bencen-sulfonil-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT), como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 1013, hexafluorofosfato de bromo-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BroP), como se describe en Tet. Lett., (1996) 37: 3997, 2-cloro-5,5-dimetil-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.

Los ácidos fosfónicos se convierten en amidatos y ésteres por medio de la reacción de Mitsunobu, en donde el ácido fosfónico y el reactivo de amina o hidroxilo se combinan en la presencia de una triaril-fosfina y un azo-dicarboxilato de dialquilo. El procedimiento se describe en Org. Lett., 2001, 3, 643, o en J. Med. Chem., 1997, 40, 3842.

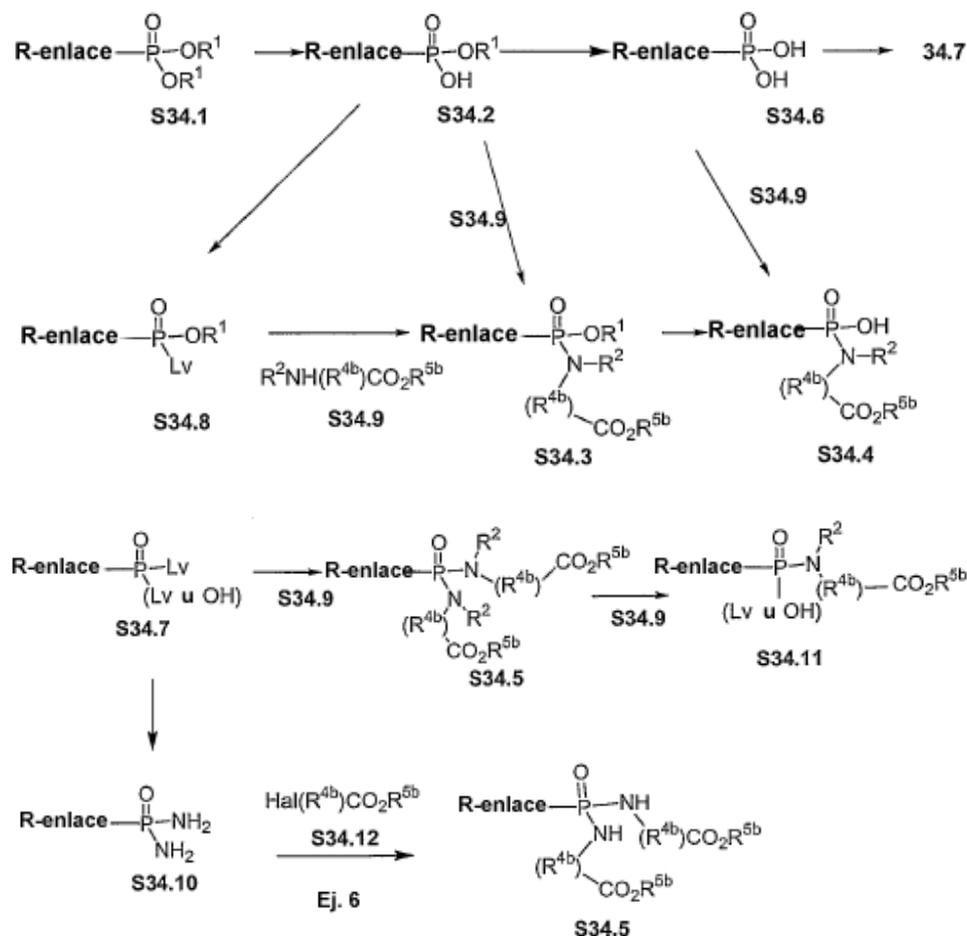
Los ésteres fosfónicos también se obtienen mediante la reacción entre los ácidos fosfónicos y compuestos de halógeno, en la presencia de una base adecuada. El procedimiento se describe, por ejemplo, en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o en J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1993, 19, 2303, o en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o en Tet. Lett., 2002, 43, 1161.

Los Esquemas **34 a 37** ilustran la conversión de los ésteres de fosfonato y los ácidos fosfónicos en fosfon-bisamidatos sustituidos por carboalcoxilo (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 amino-fosfonato de dialquilo-gem.

El Esquema **34** ilustra diferentes procedimientos para la conversión de los diésteres de fosfonato **S34.1** en fosfon-bisamidatos **S34.5**. El diéster **S34.1**, preparado como se describe anteriormente, se hidroliza, ya sea hasta el monoéster **S34.2** o bien hasta el ácido fosfónico **S34.6**. Los procedimientos empleados para estas transformaciones se describen anteriormente. El monoéster **S34.2** se convierte en el monoamidato **S34.3** mediante la reacción con un aminoéster **S34.9**, en donde el grupo R^2 es H o alquilo; el grupo R^{4b} es una fracción de alquileno divalente tal como, por ejemplo, CHCH_3 , CHCH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})$, y similares, o un grupo de cadena lateral presente en los aminoácidos naturales o modificados; y el grupo R^{5b} es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o isobutilo; arilo de 6 a 20 átomos de carbono, tal como fenilo, o fenilo sustituido; o arilalquilo de 6 a 20 átomos de carbono, tal como bencilo o benzhidrilo. Los reactivos se combinan en la presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodi-imida, por ejemplo dicitlo-hexil-carbodi-imida, como se describe en J. Am. Chem. Soc., (1957) 79: 3575, opcionalmente en la presencia de un agente activador tal como hidroxibenzotriazol, para proporcionar el producto de amidato **S34.3**. La reacción formadora de amidato también se efectúa en la presencia de agentes de acoplamiento tales como BOP, como se describe en J. Org. Chem. (1995) 60: 5214, Adritiol, PYBOP, y agentes de acoplamiento similares utilizados para la preparación de amidatos y ésteres. De una manera alternativa, los reactivos **S34.2** y **S34.9** se transforman en el monoamidato **S34.3** por medio de una reacción de Mitsunobu. La preparación de los amidatos por medio de la reacción de Mitsunobu se describe en J. Med. Chem. (1995), 38: 2742. Se combinan cantidades equimolares de los reactivos en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de una triaril-fosfina y un azo-dicarboxilato de dialquilo. El éster de monoamidato **S34.3** así obtenido se transforma entonces en el amidato de ácido fosfónico **S34.4**. Las condiciones empleadas para la reacción de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo R^1 , como se describe anteriormente. Luego se hace reaccionar el amidato de ácido fosfónico **S34.4** con un amino-éster

S34.9, como se describe en lo anterior, para proporcionar el producto de bisamidato **S34.5**, en donde los sustituyentes de amino son iguales o diferentes. De una manera alternativa, el ácido fosfónico **S34.6** se puede tratar con dos reactivos de amino-éster diferentes de una manera simultánea, es decir, **S34.9**, en donde R^2 , R^{4b} , o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de los productos de bisamidato **S34.5** se puede entonces separar, por ejemplo, mediante cromatografía.

5 Esquema 34



10 En el Esquema 34, Ejemplo 1, se muestra un ejemplo de este procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un fosfonato de dibencilo **S34.14** con diaza-biciclo-octano (DABCO) en tolueno a reflujo, como se describe en J. Org. Chem., 1995, 60, 2946, para proporcionar el fosfonato de mono-bencilo **S34.15**. Entonces el producto se hace reaccionar con cantidades equimolares de alaninato de etilo **S34.16** y dicitlo-hexil-carbodi-imida en piridina, para proporcionar el producto de amidato **S34.17**. Luego se remueve el grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de paladio, para dar el producto de monoácido **S34.18**, el cual puede ser inestable de acuerdo con J. Med. Chem. (1997) 40(23): 3842. Este compuesto **S34.18** se hace reaccionar entonces en una reacción de Mitsunobu con leucinato de etilo **S34.19**, trifetil-fosfina, y azodicarboxilato de dietilo, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 2742, para producir el compuesto de bisamidato **S34.20**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del leucinato de etilo **S34.19** o del alaninato de etilo **S34.16**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

20 De una manera alternativa, 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 lleva a cabo en un paso, en cuyo caso, los sustituyentes relacionados con nitrógeno presentes en el producto **S34.5** son iguales, o en dos pasos, en cuyo caso los

sustituyentes relacionados con nitrógeno pueden ser diferentes.

En el Esquema 34, Ejemplo 2, se muestra un ejemplo del procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un ácido fosfónico **S34.6** en una solución de piridina con un exceso de fenilalaninato de etilo **S34.21** y diciclo-hexil-carbodi-imida, por ejemplo como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063, para dar el producto de bisamidato **S34.22**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del fenilalaninato de etilo, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

Como una alternativa adicional, el ácido fosfónico **S34.6** se convierte en el derivado mono- o bis-activado **S34.7**, en donde Lv es un grupo saliente, tal como cloro, imidazolilo, tri-isopropil-bencen-sulfoniloxilo, etc. La conversión de los ácidos fosfónicos en cloruros **S34.7** (Lv = Cl) se efectúa mediante la reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y similares, como se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976, página 17. La conversión de los ácidos fosfónicos en monoimidazolidas **S34.7** (Lv = imidazolilo) se describe en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284, y en J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312. De una manera alternativa, el ácido fosfónico se activa mediante su reacción con cloruro de tri-isopropil-bencen-sulfonilo, como se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885. Entonces el producto activado se hace reaccionar con el amino-éster **S34.9**, en la presencia de una base, para dar el bisamidato **S34.5**. La reacción se lleva a cabo en un paso, en cuyo caso, los sustituyentes de nitrógeno presentes en el producto **S34.5** son iguales, o en dos pasos, por medio del intermediario **S34.11**, en cuyo caso, los sustituyentes de nitrógeno pueden ser diferentes.

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

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del serinato de butilo **S34.24**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

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 el carbonil-di-imidazol, para dar la imidazolidina **S34.S32**. Luego el producto se hace reaccionar en una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente, con un equivalente molar de alaninato de etilo **S34.33**, para dar el producto de monodesplazamiento **S34.S34**. Este último compuesto se hace reaccionar entonces con carbonil-di-imidazol, para producir el intermediario activado **S34.35**, y luego se hace reaccionar el producto, bajo las mismas condiciones, con N-metil-alaninato de etilo **S34.33a**, para dar el producto de bisamidato **S34.36**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del alaninato de etilo **S34.33** o del N-metil-alaninato de etilo **S34.33a**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

El intermediario de monoamidato **S34.3** también se prepara a partir del monoéster **S34.2**, primero convirtiendo el monoéster en el derivado activado **S34.8**, en donde Lv es un grupo saliente, tal como halógeno, imidazolilo, etc., empleando los procedimientos descritos anteriormente. Entonces se hace reaccionar el producto **S34.8** con un amino-éster **S34.9**, en la presencia de una base, tal como piridina, para dar un producto intermediario de monoamidato **S34.3**. Este último compuesto se convierte entonces, mediante la remoción del grupo R¹, y el acoplamiento del producto con el amino-éster **S34.9**, como se describe en lo anterior, en el bisamidato **S34.5**.

En el Esquema 34, Ejemplo 4, se muestra un ejemplo de este procedimiento, en donde el ácido fosfónico se activa mediante la conversión hasta el derivado de cloro **S34.26**. En este procedimiento, se hace reaccionar el mono-bencil-éster fosfónico **S34.15** 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 una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente con un equivalente molar de 3-amino-2-metil-propionato de etilo **S34.27**, para proporcionar el producto de monoamidato **S34.28**. Este último compuesto se hidrogena en acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón, para producir el producto de monoácido **S34.29**. El producto se somete a un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu, con cantidades equimolares de alaninato de butilo **S34.30**, trifenil-fosfina, azo-dicarboxilato de dietilo, y trietilamina en tetrahidrofurano, para dar el producto de bisamidato **S34.31**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 3-amino-2-metil-propionato de etilo **S34.27** o del alaninato de butilo **S34.30**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

El derivado de ácido fosfónico activado **S34.7** también se convierte en el bisamidato **S34.5** por medio del compuesto de diamino **S34.10**. La conversión de los derivados de ácido fosfónico activados, tales como cloruros de fosforilo, en los análogos de amino **S34.10** correspondientes, mediante su reacción con amoníaco, se describe en Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, editores, Wiley, 1976. Entonces se hace reaccionar el compuesto de bisamino **S34.10** a una temperatura elevada con un haloéster **S34.12** (Hal = halógeno, es decir, F, Cl, Br, I), en un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida, en la presencia de una base, tal como 4,4-dimetil-amino-piridina (DMAP) o carbonato de potasio, para proporcionar el bisamidato **S34.5**. De una manera alternativa, el **S34.6** se puede tratar con dos reactivos de amino-éster diferentes de una manera simultánea, es decir, **S34.12**, en donde R^{4b} o R^{5b} son diferentes. La mezcla resultante de los productos de bisamidato **S34.5** se puede entonces separar, por ejemplo, mediante cromatografía.

En el Esquema **34**, Ejemplo 6, se muestra un ejemplo de este procedimiento. En este procedimiento, se hace reaccionar un dicloro-fosfonato **S34.23** con amoníaco, para proporcionar la diamida **S34.37**. La reacción se lleva a cabo en una solución acuosa, alcohólica acuosa, o alcohólica, a la temperatura de reflujo. Luego se hace reaccionar el compuesto de diamino resultante con dos equivalentes molares de 2-bromo-3-metil-butirato de etilo **S34.38**, en un solvente orgánico polar, tal como N-metil-pirrolidinona, a aproximadamente 150°C, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, y opcionalmente en la presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio, para proporcionar el producto de bisamidato **S34.39**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-metil-butirato de etilo **S34.38**, diferentes haloésteres **S34.12**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes.

Los procedimientos mostrados en el Esquema **34** también son aplicables a la preparación de los bisamidatos, en donde la fracción de amino-éster incorpora diferentes grupos funcionales. El Esquema **34**, Ejemplo 7, ilustra la preparación de los bisamidatos derivados a partir de tirosina. En este procedimiento, la mono-imidazolida **S34.32**, se hace reaccionar con tirosinato de propilo **S34.40**, como se describe en el Ejemplo 5, para dar el monoamidato **S34.41**. El producto se hace reaccionar con carbonil-di-imidazol, para dar la imidazolida **S34.42**, y este material se hace reaccionar con un equivalente molar adicional de tirosinato de propilo, para producir el producto de bisamidato **S34.43**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del tirosinato de propilo **S34.40**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S34.5** correspondientes. Los amino-ésteres empleados en las dos etapas del procedimiento anterior pueden ser iguales o diferentes, de tal manera que se preparan los bisamidatos con los mismos o diferentes sustituyentes de amino.

El Esquema **35** ilustra los procedimientos para la preparación de los monoamidatos de fosfonato.

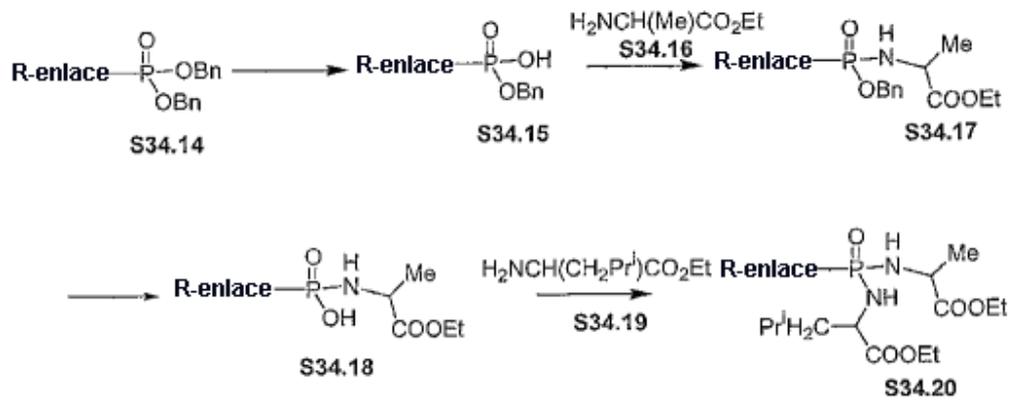
En un procedimiento, un monoéster de fosfonato **S34.1** se convierte, como se describe en el Esquema **34**, en el derivado activado **S34.8**. Luego este compuesto se hace reaccionar, como se describe anteriormente, con un amino-éster **S34.9**, en la presencia de una base, para proporcionar el producto de monoamidato **S35.1**.

El procedimiento se ilustra en el Esquema **35**, Ejemplo 1. En este procedimiento, se hace reaccionar un fosfonato de mono-fenilo **S35.7** con, por ejemplo, cloruro de tionilo, como se describe en J. Gen. Chem. USSR, 1983, 32, 367, para dar el producto de cloro **S35.8**. Luego el producto se hace reaccionar, como se describe en el Esquema **34**, con el alaninato de etilo **S3**, para dar el amidato **S35.10**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del alaninato de etilo **S35.9**, diferentes amino-ésteres **S34.9**, se obtienen los productos **S35.1** correspondientes.

De una manera alternativa, el monoéster de fosfonato **S34.1** se acopla, como se describe en el Esquema **34**, con un amino-éster **S34.9**, para producir el amidato **S35.1**. Si es necesario, entonces se altera el sustituyente R^1 , mediante una disociación inicial, para proporcionar el ácido fosfónico **S35.2**. Los procedimientos para esta transformación dependen de la naturaleza del grupo R^1 , y se describen anteriormente. Luego se transforma el ácido fosfónico en el producto de amidato de éster **S35.3**, mediante su reacción con el compuesto de hidroxilo R^3OH , en donde el grupo R^3 es arilo, heterociclo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, etc., empleando los mismos procedimientos de acoplamiento (carbodi-imida, Aldritiol-2, PYBOP, reacción de Mitsunobu, etc.), descritos en el Esquema **34** para el acoplamiento de aminas y ácidos fosfónicos.

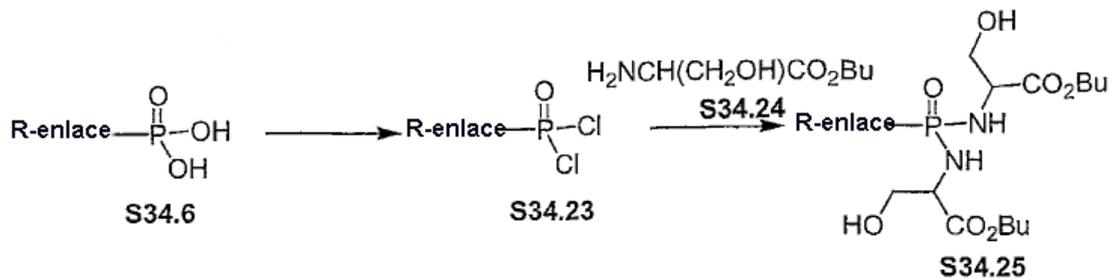
Esquema 34, Ejemplo 1



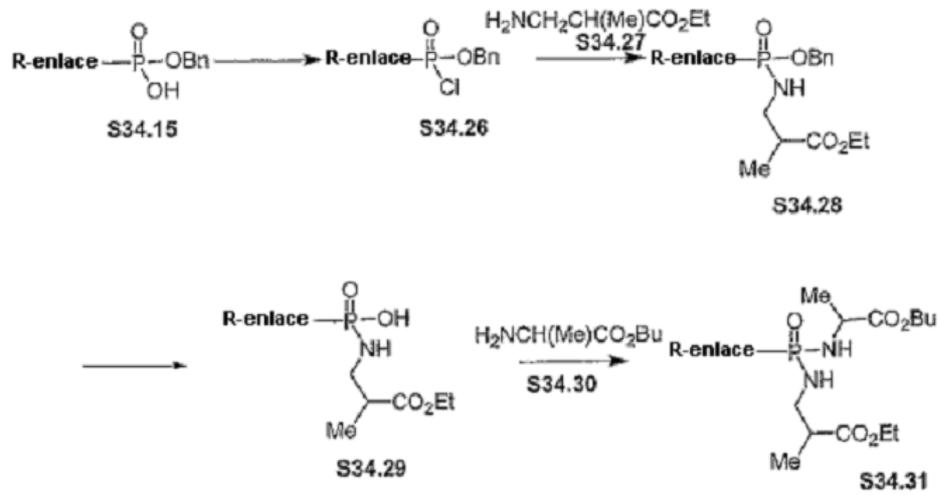
Esquema 34, Ejemplo 2



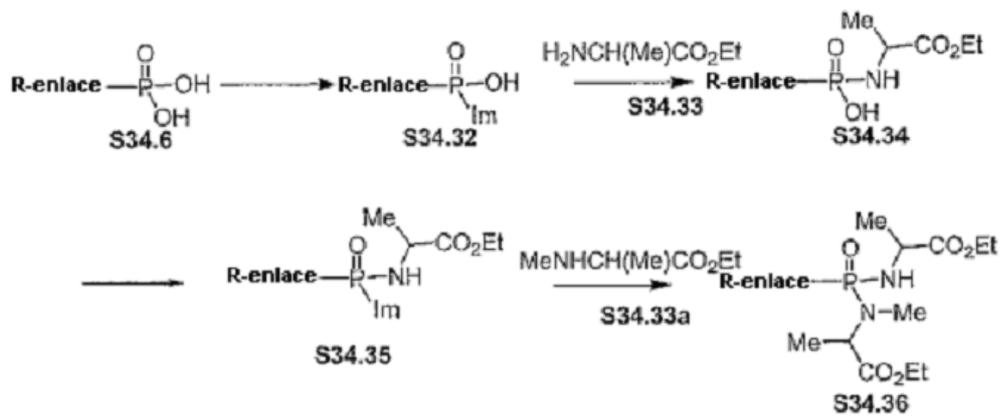
5 Esquema 34, Ejemplo 3



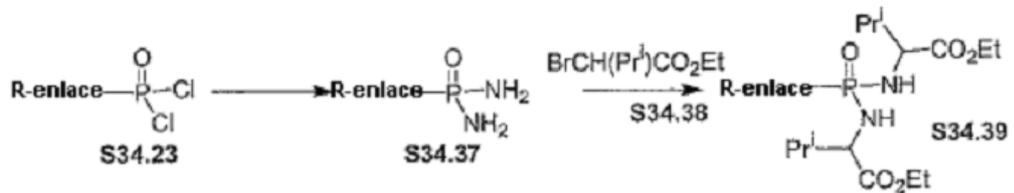
Esquema 34, Ejemplo 4



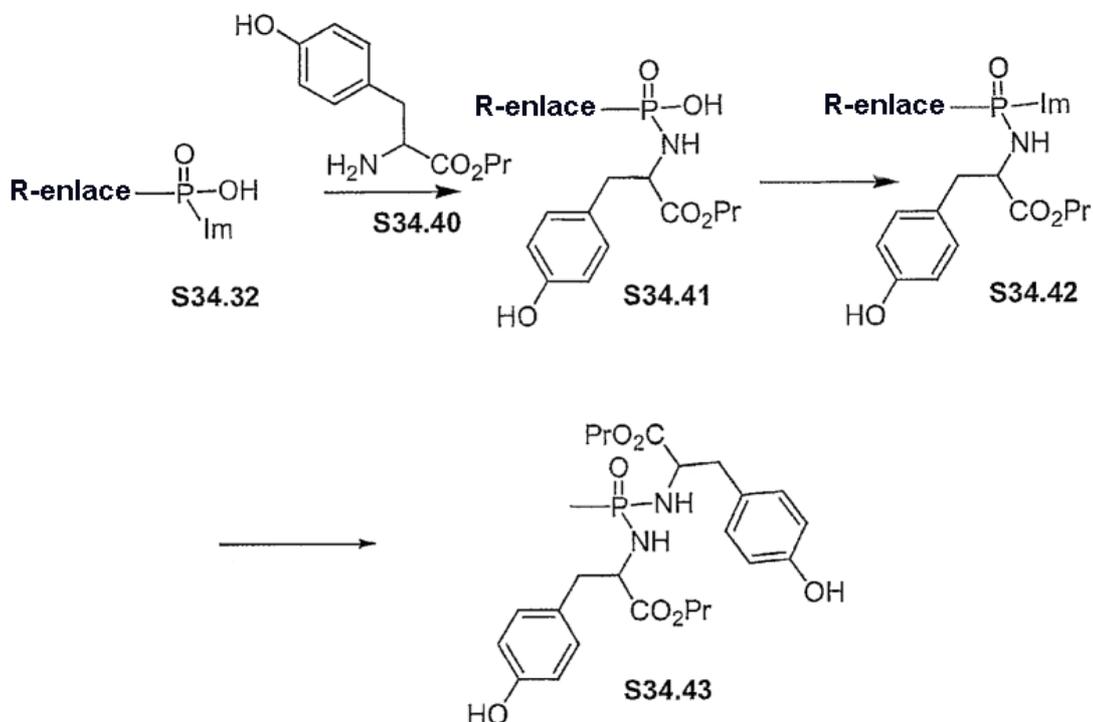
Esquema 34, Ejemplo 5



5 Esquema 34, Ejemplo 6



Esquema 34, Ejemplo 7



Los ejemplos de este procedimiento se muestran en el Esquema 35, Ejemplos 2 y 3. En la secuencia mostrada en el Ejemplo 2, un fosfonato de mono-bencilo **S35.11** se transforma mediante la reacción con alaninato de etilo, utilizando uno de los procedimientos descritos anteriormente, en el mono-amidato **S35.12**. Entonces se remueve el grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica en una solución de acetato de etilo sobre un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón, para proporcionar el amidato de ácido fosfónico **S35.13**. Entonces se hace reaccionar el producto en una solución de dicloro-metano a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de 1-(dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida y el trifluoro-etanol **S35.14**, por ejemplo como se describe en Tet. Lett., 2001, 42, 8841, para dar el éster de amidato **S35.15**.

En la secuencia mostrada en el Esquema 35, Ejemplo 3, se acopla el mono-amidato **S35.13**, en una solución de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, con cantidades equimolares de diciclo-hexil-carbodi-imida y 4-hidroxi-N-metil-piperidina **S35.16**, para producir el producto de éster de amidato **S35.17**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del producto de alaninato de etilo **S35.12**, diferentes mono-ácidos **S35.2**, y en lugar del trifluoro-etanol **S35.14** o la 4-hidroxi-N-metil-piperidina **S35.16**, diferentes compuestos de hidroxilo R^3OH , se obtienen los productos correspondientes **S35.3**.

De una manera alternativa, el éster de fosfonato activado **S34.8** se hace reaccionar con amoníaco, para proporcionar el amidato **S35.4**. Luego se hace reaccionar el producto, como se describe en el Esquema 34, con un haloéster **S35.5**, en la presencia de una base, para producir el producto de amidato **S35.6**. Si es apropiado, se cambia la naturaleza del grupo R^1 , empleando los procedimientos descritos anteriormente, para dar el producto **S35.3**. El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, Ejemplo 4. En esta secuencia, el cloruro de mono-fenil-fosforilo **S35.18** se hace reaccionar, como se describe en el Esquema 34, con amoníaco, para dar el producto de amino **S35.19**. Este material se hace entonces reaccionar en una solución de N-metil-pirrolidiona a 170°C con 2-bromo-3-fenil-propionato de butilo **S35.20** y carbonato de potasio, para proporcionar el producto de amidato **S35.21**.

Empleando estos procedimientos, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-fenil-propionato de butilo **S35.20**, diferentes halo-ésteres **S35.5**, se obtienen los productos **S35.6** correspondientes.

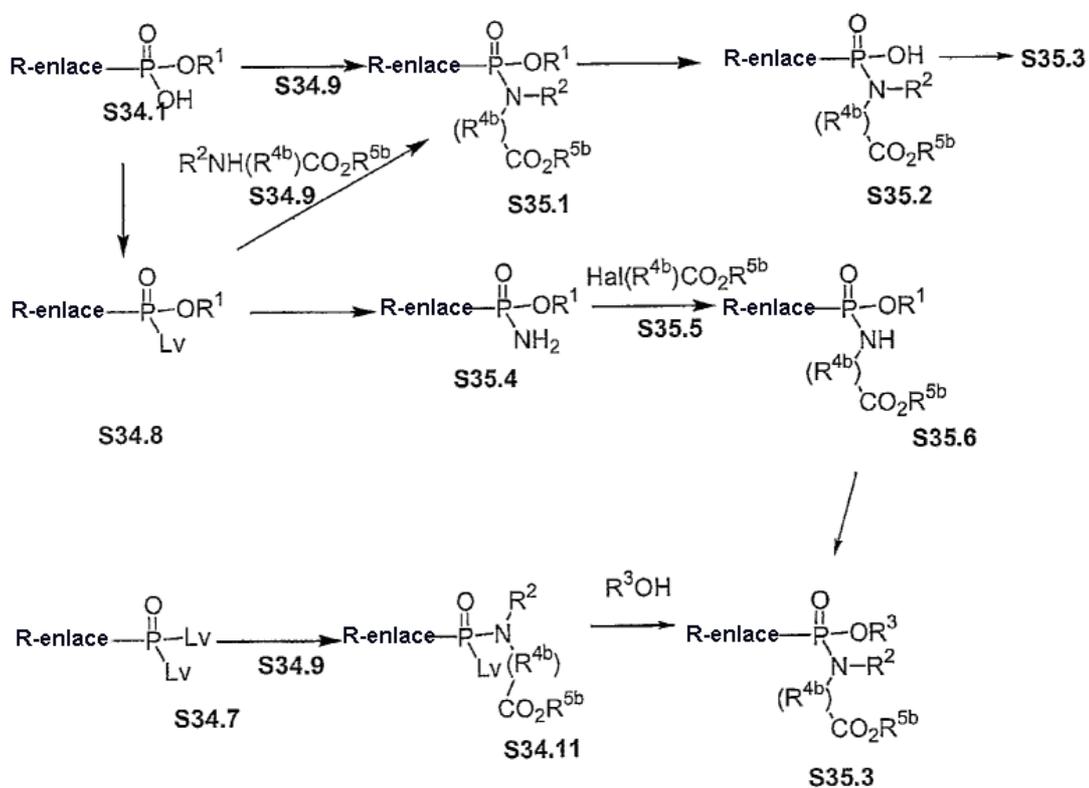
Los productos de monoamidato **S35.3** también se preparan a partir de los derivados de fosfonato doblemente activados **S34.7**. En este procedimiento, cuyos ejemplos se describen en Synlett., 1998, 1, 73, se hace reaccionar el intermediario **S34.7** con una cantidad limitada del amino-éster **S34.9**, para dar el producto de mono-desplazamiento **S34.11**. Este

último compuesto se hace reaccionar entonces con el compuesto de hidroxilo R^3OH , en un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida, en la presencia de una base, tal como di-isopropil-etil-amina, para dar el éster de mono-amidato **S35.3**.

5 El procedimiento se ilustra en el Esquema 35, Ejemplo 5. En este procedimiento, el dicloruro de fosforilo **S35.22** se hace reaccionar en una solución de dicloro-metano con un equivalente molar de N-metil-tirosinato de etilo **S35.23** y dimetil-amino-piridina, para generar el mono-amidato **S35.24**. El producto se hace reaccionar entonces con el fenol **S35.25** en dimetil-formamida conteniendo carbonato de potasio, para dar el producto de amidato de éster **S35.26**.

Empleando estos procedimientos, pero utilizando, en lugar del N-metil-tirosinato de etilo **S35.23** o el fenol **S35.25**, los amino-ésteres 34.9 y/o los compuestos de hidroxilo R^3OH , se obtienen los productos **S35.3** correspondientes.

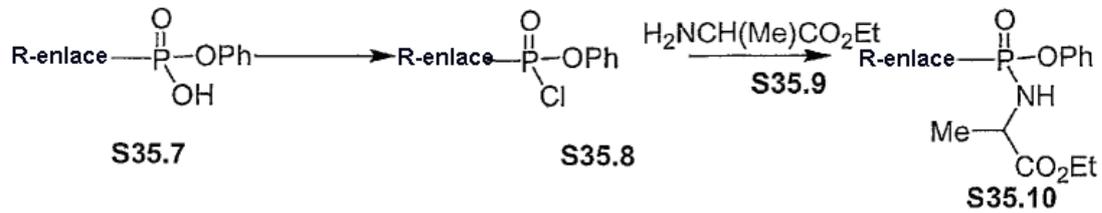
10 Esquema 35



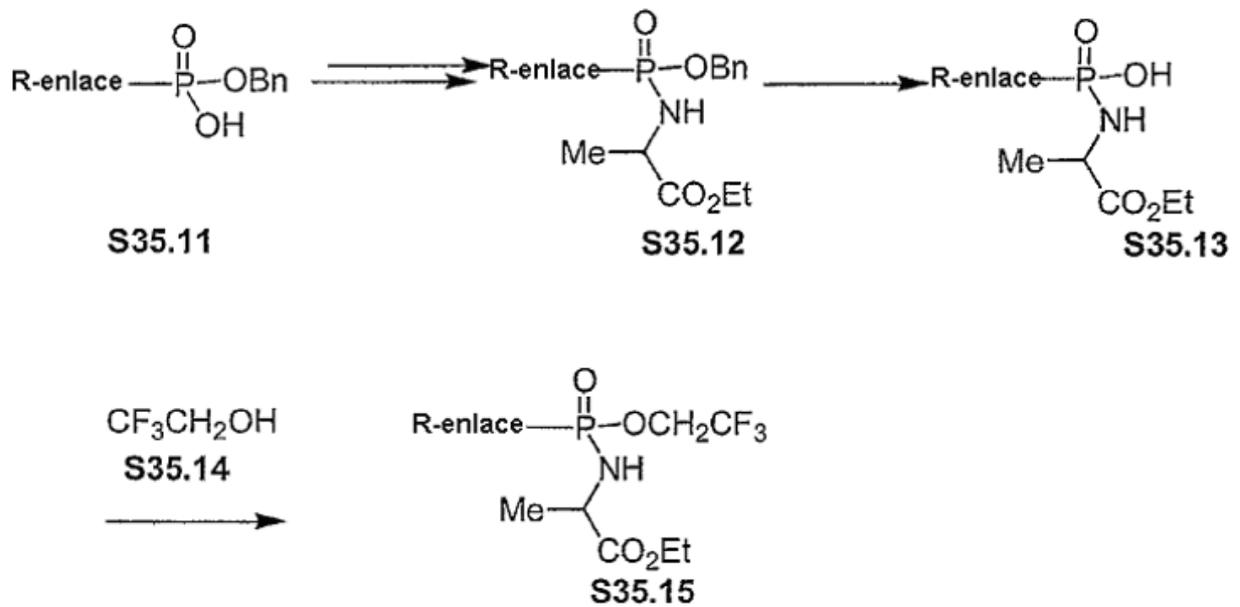
15

20

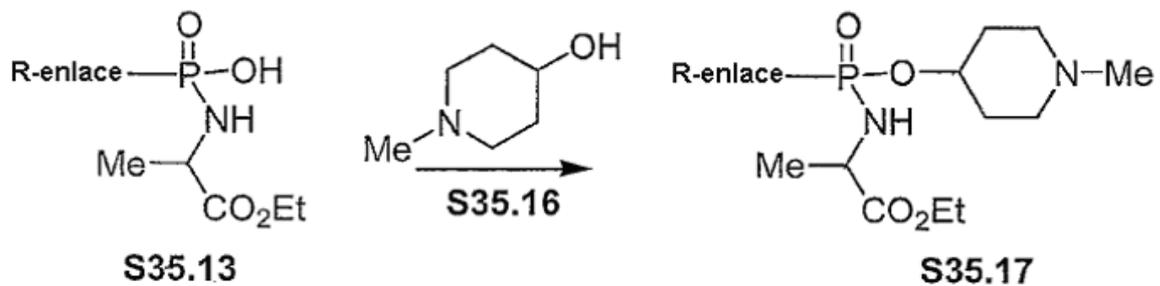
Esquema 35, Ejemplo 1



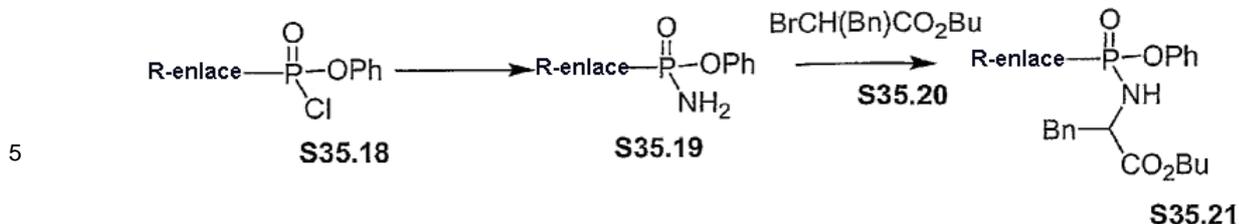
Ejemplo 35, Ejemplo 2



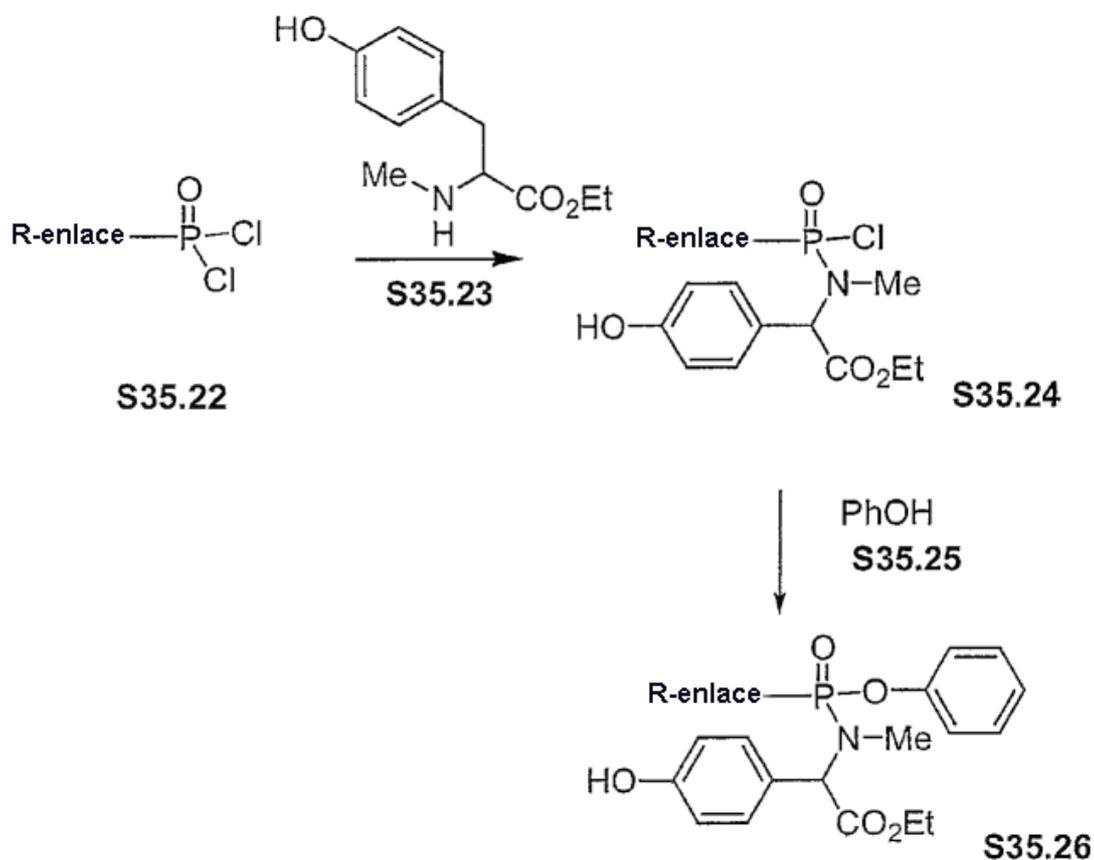
Esquema 35, Ejemplo 3



Ejemplo 35, Ejemplo 4



Esquema 35, Ejemplo 5



10 El Esquema 36 ilustra los procedimientos para la preparación de diésteres de fosfonato sustituidos por carboalcoxilo, en donde uno de los grupos éster incorpora un sustituyente de carboalcoxilo.

15 En un procedimiento, un monoéster de fosfonato **S34.1**, preparado como se describe anteriormente, se acopla, empleando uno de los procedimientos descritos en lo anterior, con un hidroxí-éster **S36.1**, en donde los grupos R^{4b} y R^{5b} son como se describen en el Esquema 34. Por ejemplo, se acoplan cantidades equimolares de los reactivos en la presencia de una carbodi-imida, tal como dicitohexil-carbodi-imida, como se describe en Aust. J. Chem., 1963, 609, opcionalmente en la presencia de dimetil-amino-piridina, como se describe en Tet., 1999, 55, 12997. La reacción se conduce en un solvente inerte a temperatura ambiente.

20 El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 1. En este procedimiento, se acopla un fosfonato de mono-fenilo **S36.9**, en una solución de dicloro-metano, en la presencia de dicitohexil-carbodi-imida, con el 3-hidroxí-2-metil-propionato de etilo **S36.10**, para proporcionar el diéster mixto de fosfonato **S36.11**.

Empleando este procedimiento, pero utilizando, en lugar del 3-hidroxi-2-metil-propionato de etilo **S36.10**, diferentes hidroxi-ésteres **S33.1**, se obtienen los productos **S33.2** correspondientes.

La conversión del mono-éster de fosfonato **S34.1** en un diéster mixto **S36.2**, también se lleva a cabo por medio de una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con el hidroxi-éster **S36.1**, como se describe en Org. Lett., 2001, 643. En este procedimiento, los reactivos 34.1 y **S36.1** se combinan en un solvente polar, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de una triaril-fosfina y un azo-dicarboxilato de dialquilo, para dar el diéster mixto **S36.2**. El sustituyente R¹ se varía mediante disociación, empleando los procedimientos descritos previamente, para proporcionar el producto de mono-ácido **S36.3**. Entonces el producto se acopla, por ejemplo empleando los procedimientos descritos anteriormente, con el compuesto de hidroxilo R³OH, para dar el producto de diéster **S36.4**.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 2. En este procedimiento, se acopla un fosfonato de mono-alilo **S36.12** en una solución de tetrahidrofurano, en la presencia de trifenil-fosfina y azo-dicarboxilato de dietilo, con el lactato de etilo **S36.13**, para dar el diéster mixto **S36.14**. El producto se hace reaccionar con cloruro de tris-(trifenil-fosfina)-rodio (catalizador de Wilkinson) en acetonitrilo, como se describe previamente, para remover el grupo alilo y producir el producto de mono-ácido **S36.15**. Este último compuesto se acopla entonces, en una solución de piridina a temperatura ambiente, en la presencia de dicitclohexil-carbodi-imida, con un equivalente molar de 3-hidroxi-piridina **S36.16**, para proporcionar el diéster mixto **S36.17**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del lactato de etilo **S36.13** o la 3-hidroxi-piridina, un hidroxi-éster diferente S36.1 y/o un compuesto de hidroxilo diferente R³OH, se obtienen los productos **S36.4** correspondientes.

Los diésteres mixtos **S36.2** también se obtienen a partir de los mono-ésteres **S34.1**, por intermediación de los mono-ésteres activados **S36.5**. En este procedimiento, el mono-éster **S34.1** se convierte en el compuesto activado **S36.5**, mediante su reacción con, por ejemplo, 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 tri-isopropil-bencen-sulfonilo en piridina, como se describe en Nucleosides and Nucleotides, 2000, 19, 1885, o con carbonil-di-imidazol, como se describe en J. Med. Chem., 2002, 45, 1284. El mono-éster activado resultante se hace reaccionar entonces con el hidroxi-éster **S36.1**, como se describe en lo anterior, para proporcionar el diéster mixto **S36.2**.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 3. En esta secuencia, se hace reaccionar un fosfonato de mono-fenilo **S36.9**, en una solución de acetonitrilo, a 70°C, con diez equivalentes de cloruro de tionilo, para producir el cloruro de fosforilo **S36.19**. Entonces el producto se hace reaccionar con el 4-carbamoil-2-hidroxi-butirato de etilo **S36.20** en dicloro-metano conteniendo trietil-amina, para dar el diéster mixto **S36.21**.

Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 4-carbamoil-2-hidroxi-butirato de etilo **S36.20**, diferentes hidroxi-ésteres **S36.1**, se obtienen los productos **S36.2** correspondientes.

Los diésteres de fosfonato mixtos también se obtienen mediante una ruta alternativa para la incorporación del grupo R³O en los intermediarios **S36.3**, en donde ya se incorpora la fracción de hidroxi-éster. En este procedimiento, el intermediario de mono-ácido **S36.3** se convierte en el derivado activado **S36.6**, en donde Lv es un grupo saliente, tal como cloro, imidazol, y similares, como se describe en lo anterior. Luego se hace reaccionar el intermediario activado con el compuesto de hidroxilo R³OH, en la presencia de una base, para proporcionar el producto de diéster mixto **S36.4**.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 4. En esta secuencia, el mono-ácido de fosfonato **S36.22** se hace reaccionar con cloruro de tricloro-metan-sulfonilo en tetrahidrofurano conteniendo colidina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 4648, para producir el producto de tricloro-metan-sulfoniloxilo **S36.23**. Este compuesto se hace reaccionar con el 3-(morfolino-metil)-fenol **S36.24** en dicloro-metano conteniendo trietil-amina, para proporcionar el producto de diéster mixto **S36.25**.

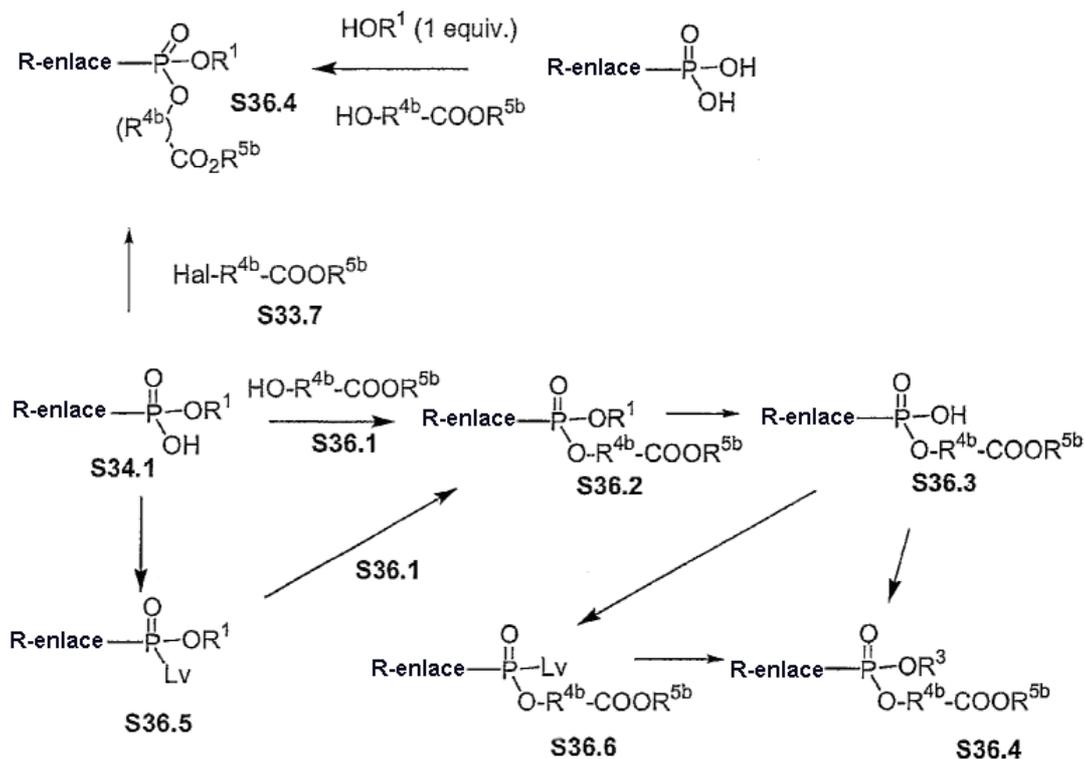
Empleando los procedimientos anteriores, pero utilizando, en lugar del 3-(morfolino-metil)-fenol **S36.24**, diferentes alcoholes R³OH, se obtienen los productos **S36.4** correspondientes.

Los ésteres de fosfonato **S36.4** también se obtienen por medio de reacciones de alquilación llevadas a cabo sobre los mono-ésteres S34.1. La reacción entre el mono-ácido **S34.1** y el halo-éster **S36.7**, se lleva a cabo en un solvente polar, en la presencia de una base, tal como di-isopropil-etil-amina, como se describe en Anal. Chem., 1987, 59, 1056, o trietil-amina, como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, o en un solvente no polar, tal como benceno, en la presencia de 18-corona-6, como se describe en Syn. Comm., 1995, 25, 3565.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 36, Ejemplo 5. En este procedimiento, el mono-ácido **S36.26** se hace reaccionar con el 2-bromo-3-fenil-propionato de etilo S36.27 y di-isopropil-etil-amina en dimetil-formamida a 80°C, para proporcionar el producto de diéster mixto **S36.28**.

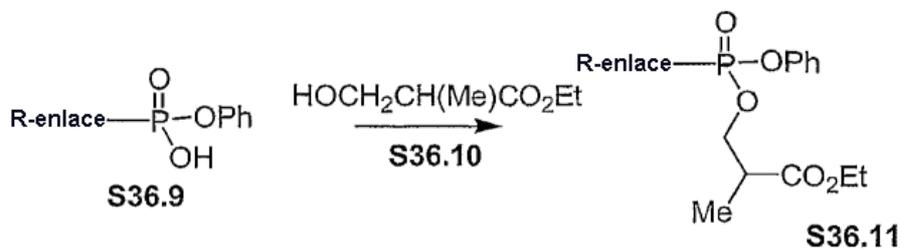
Empleando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del 2-bromo-3-fenil-propionato de etilo **S36.27**, diferentes halo-ésteres **S36.7**, se obtienen los productos **S36.4** correspondientes.

Esquema 36

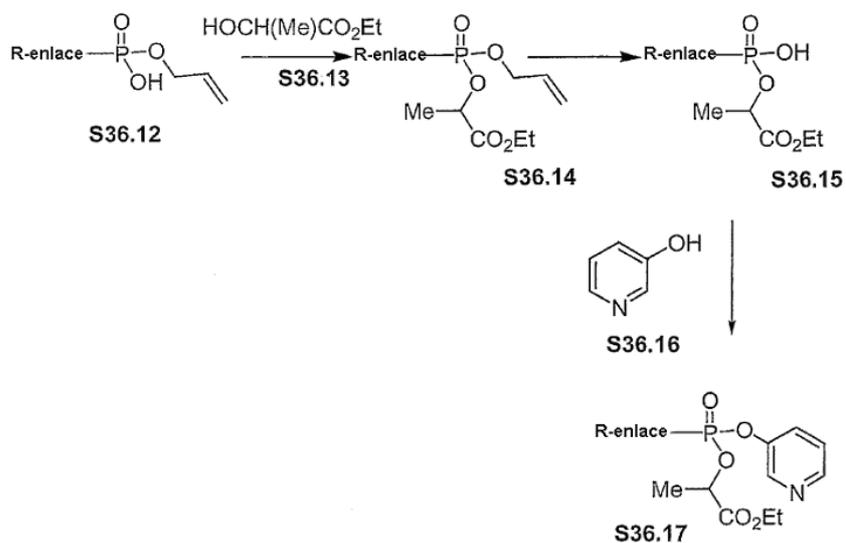


5

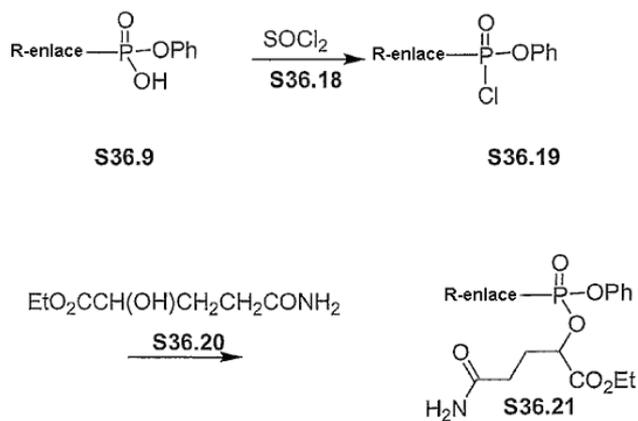
Esquema 36, Ejemplo 1



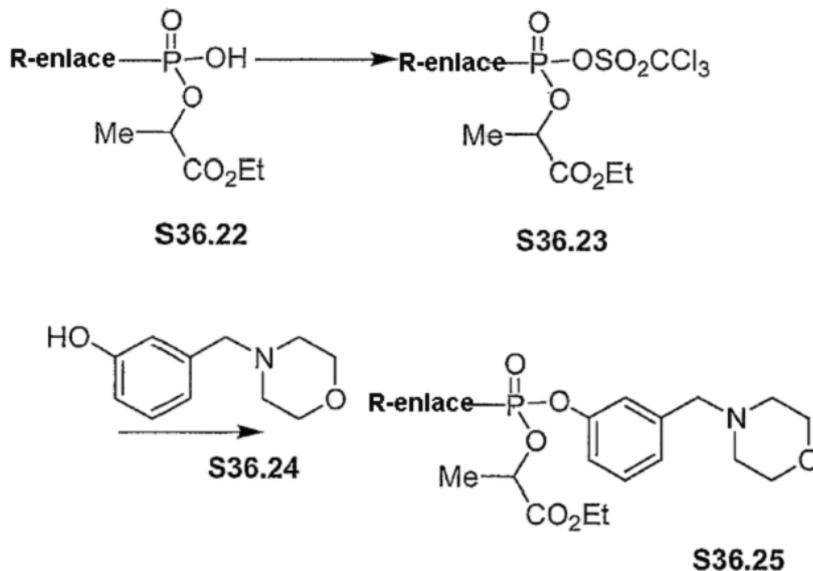
Esquema 36, Ejemplo 2



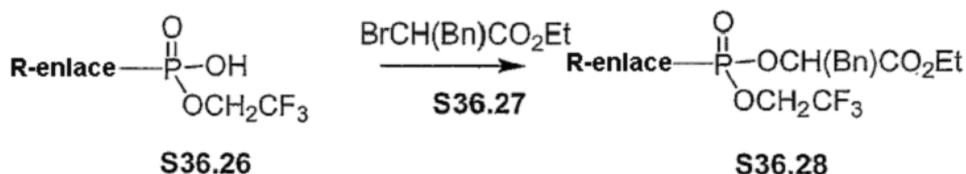
Esquema 36, Ejemplo 3



Esquema 36, Ejemplo 4



Esquema 36, Ejemplo 5



5 El Esquema 37 ilustra los procedimientos para la preparación de diésteres de fosfonato, en donde ambos sustituyentes de éster incorporan grupos carboalcoxilo.

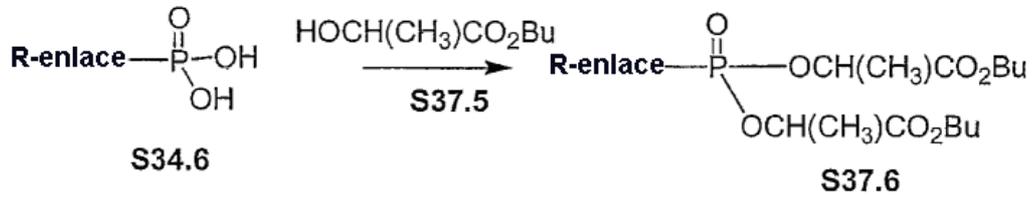
10 Los compuestos se preparan directa o indirectamente a partir de los ácidos fosfónicos **S34.6**. En una alternativa, el ácido fosfónico se acopla con el hidroxi-éster **S37.2**, empleando las condiciones descritas anteriormente en los Esquemas 34 a 36, tales como reacciones de acoplamiento, utilizando diclohexil-carbodi-imida o reactivos similares, o bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para proporcionar el producto de diéster **S37.3**, en donde los sustituyentes de éster son idénticos.

Este procedimiento se ilustra en el Esquema 37, Ejemplo 1. En este procedimiento, el ácido fosfónico **S34.6** se hace reaccionar con tres equivalentes molares del lactato de butilo **S37.5** en la presencia de Aldritiol-2 y trifenil-fosfina en piridina a aproximadamente 70°C, para proporcionar el diéster **S37.6**.

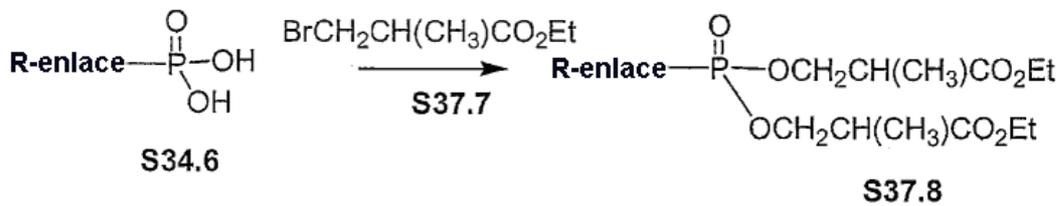
15 Empleando el procedimiento anterior, pero utilizando, en lugar del lactato de butilo **S37.5**, diferentes hidroxi-ésteres **S37.2**, se obtienen los productos **S37.3** correspondientes.

De una manera alternativa, los diésteres **S37.3** se obtienen mediante la alquilación del ácido fosfónico **S34.6** con un halo-éster **S37.1**. La reacción de alquilación se lleva a cabo como se describe en el Esquema 36 para la preparación de los ésteres **S36.4**.

Esquema 37, Ejemplo 1

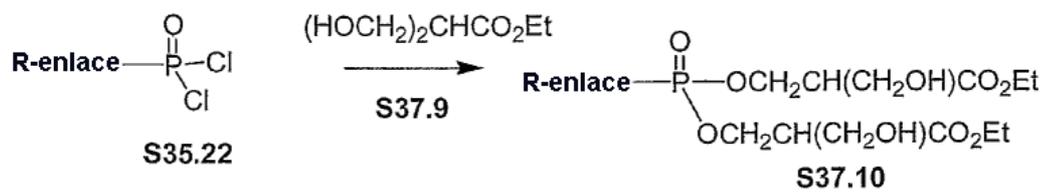


Esquema 37, Ejemplo 2

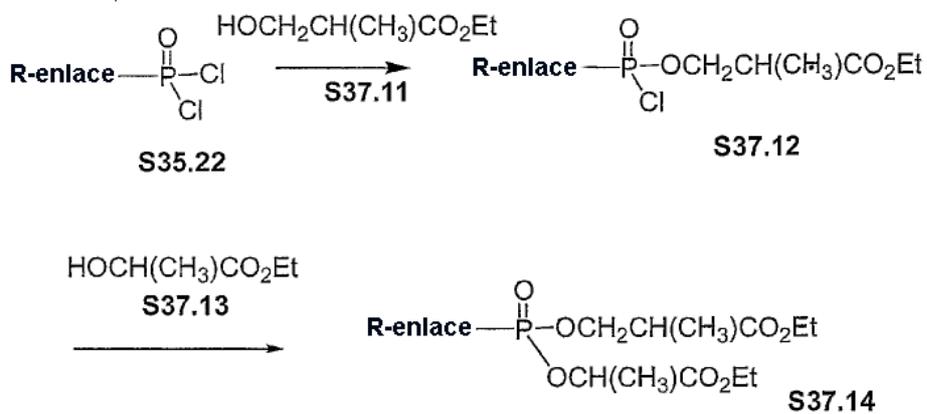


5

Esquema 37, Ejemplo 3

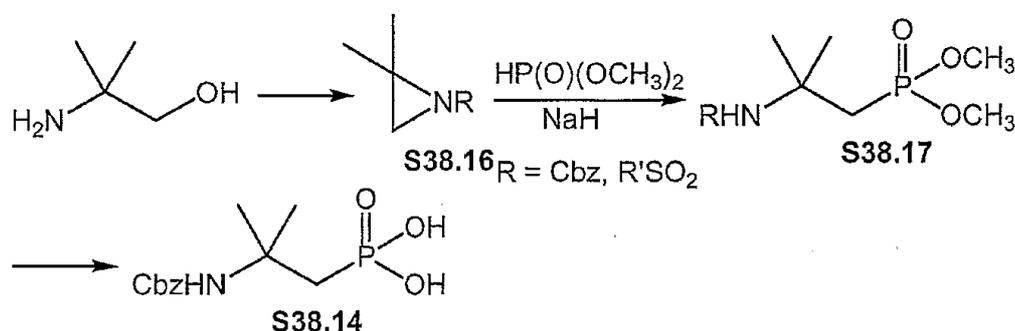


10 Esquema 37, Ejemplo 4



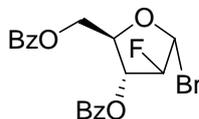
Los intermediarios de ácido 2,2-dimetil-2-amino-etil-fosfónico se pueden preparar mediante la ruta del Esquema 5. La condensación de la 2-metil-2-propan-sulfonamida con acetona da la sulfinil-imina **S38.11** (J. Org. Chem., 1999, 64, 12). La adición del dimetil-metil-fosfonato de litio **S38.11** proporciona el **S38.12**. La metanólisis ácida del **S38.12** proporciona la amina **S38.13**. La protección de la amina con un grupo Cbz, y la remoción de los grupos metilo, proporcionan el ácido fosfónico **S38.14**, el cual se puede convertir hasta el **S38.15** deseado (Esquema 38a), empleando los procedimientos reseñados anteriormente. En el Esquema 38b también se muestra una síntesis alternativa del compuesto **S38.14**. El 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente disponible se convierte en las aziridinas **S38.16** de acuerdo con los procedimientos de la literatura (J. Org. Chem., 1992, 57, 5813; Syn. Lett., 1997, 8, 893). La abertura de la aziridina con fosfito da el **S38.17** (Tetrahedron Lett., 1980, 21, 1623). La reprotección del **S38.17** proporciona el **S38.14**.

Esquema 38a



o su diéster etílico.

15 EJEMPLOS Y REALIZACIONES DE EJEMPLO



Bromuro de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-di-O-benzoil-α-D-arabino-furanosilo (2)

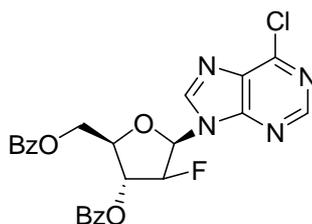
Tann y colaboradores, JOC 1985, 50, página 3644.

Howell y colaboradores, JOC 1988, 53, página 85.

20 A una solución del **1** (120 gramos, 258 milimoles), comercialmente disponible en Davos o CMS Chemicals, en CH_2Cl_2 (1 litro), se le agregó HBr al 33 por ciento/ácido acético (80 mililitros).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se enfrió con agua helada, y se neutralizó lentamente durante 1 a 2 horas con NaHCO_3 (150 gramos / solución de 1,5 litros). La fase de CH_2Cl_2 se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con NaHCO_3 , hasta que ya no hubo ácido presente.

25 La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar el producto **2** como un aceite amarillo (aproximadamente 115 gramos).



2-desoxi-2-fluoro-3,5-di-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil-9H-6-cloropurina (3)

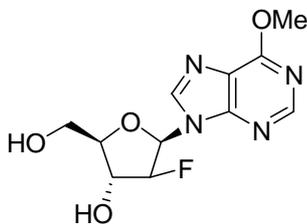
Ma y colaboradores, J. Med. Chem. 1997, 40, 2750.

Marquez y colaboradores, J. Med. Chem. 1990, 33, 978.

Hildebrand y colaboradores, J. Org. Chem. 1992, 57, 1808.

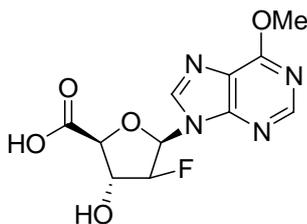
5 **Kazimierczuk y colaboradores, JACS 1984, 106, 6379.**

A una suspensión de NaH (14 gramos, 60 por ciento) en acetonitrilo (900 mililitros), se le agregó 6-cloro-purina (52.6 gramos) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó por goteo una solución del **2** (258 milimoles) en acetonitrilo (300 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apagó con ácido acético (3,5 mililitros), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió 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 (aproximadamente 1:2 en total), para precipitar el producto **3** deseado como un sólido amarillento (83 gramos, 65 por ciento a partir del **1**).



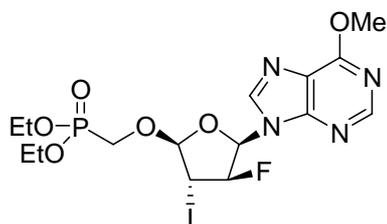
15 **2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (4)**

A una suspensión del **3** (83 gramos, 167 milimoles) en metanol (1 litro) a 0°C, se le agregó NaOMe (25 por ciento en peso, 76 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se apagó con ácido acético (aproximadamente 11 mililitros, pH = 7). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se dividió entre hexano y agua (aproximadamente 500 mililitros de hexano y 300 mililitros de agua). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se mezcló con agua una vez más (aproximadamente 300 mililitros). Las fracciones de agua se combinaron y se concentraron bajo presión reducida hasta aproximadamente 100 mililitros. Se precipitó el producto **4**, y se recolectó mediante filtración (42 gramos, 88 por ciento).

**2-desoxi-2-fluoro-2-carboxi-β-D-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (5)**

25 **Moss y colaboradores, J. Chem. Soc. 1963, página 1149.**

Una mezcla de Pt/C (al 10 por ciento, 15 gramos (del 20 al 30 por ciento equivalente molar) como una pasta en agua), y NaHCO₃ (1,5 gramos, 17,94 milimoles) en H₂O (500 mililitros), se agitó a 65°C bajo H₂ durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar, se colocó bajo un vacío, y se inundó con N₂ varias veces para remover completamente todo el H₂. Entonces se agregó el compuesto **4** (5,1 gramos, 17,94 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65°C bajo O₂ (globo), hasta que la reacción estuvo completa mediante LC-MS (típicamente de 24 a 72 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El Pt/C se lavó con H₂O extensamente. Los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 30 mililitros, y se acidificaron (pH de 4) mediante la adición de HCl (4N) a 0°C. Se precipitó un sólido negro, el cual se recolectó mediante filtración. El producto crudo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con metanol). El filtrado se concentró y se cristalizó a partir de agua, para dar el compuesto **5** (2,5 gramos) como un sólido grisáceo.



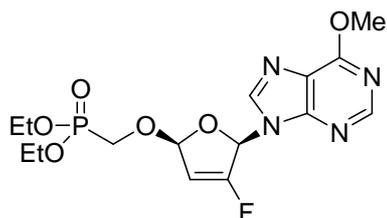
(2'R,3'S,4'R,5'R)-6-metoxi-9-[tetrahydro-4-yodo-3-fluoro-5-(dietoxifosfinil)-metoxi-2-furanyl]-purina (6)

Zemlicka y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, página 3213.

5 A una solución del 5 (22 gramos, 73,77 milimoles) en dimetil-formamida (400 mililitros), se le agregaron dineopentil-acetal en dimetilformamida (150 mililitros, 538 milimoles) y ácido metanosulfónico (9,5 mililitros, 146,6 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80-93°C (temperatura interna) durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃, seguido por salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo y el (hidroximetil)-fosfonato de dietilo (33 mililitros, 225 milimoles) se disolvieron en CH₂Cl₂ (250 mililitros), y se enfriaron a -40°C. Se agregó por goteo una solución de mono-bromuro de yodo (30,5 gramos, 1.1 moles) en CH₂Cl₂ (100 mililitros). La mezcla se agitó de -20°C a -5°C durante 6 horas. Entonces la reacción se apagó con NaHCO₃ y Na₂S₂O₃. La fase orgánica se separó, y la fase de agua se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto 6 (6 gramos, 15,3 por ciento).

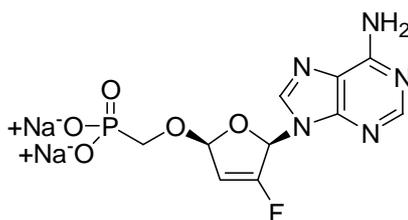
15 **Procedimiento Alternativo para la Preparación del 6**

Una solución del 5 (2,0 gramos, 6,7 milimoles) en tetrahydro-furano (45 mililitros), se trató con trifetil-fosfina (2,3 gramos, 8,7 milimoles) bajo N₂. Se agregó lentamente azo-dicarboxilato de di-isopropilo (1,8 gramos, 8,7 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró bajo presión reducida a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mililitros), y luego se trató con (hidroximetil)-fosfonato de dietilo (4,5 gramos, 27 milimoles). La mezcla se enfrió a -60°C, y luego se agregó una solución fría de mono-bromuro de yodo (2 gramos, 9,6 milimoles) en CH₂Cl₂ (10 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a -10°C, y luego se mantuvo a -10°C durante 1 hora. 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 bajo presión reducida a sequedad. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25 por ciento en CH₂Cl₂, y luego cambiando a metanol al 3 por ciento en CH₂Cl₂), para proporcionar el producto 6 (0,9 gramos, 33 por ciento).



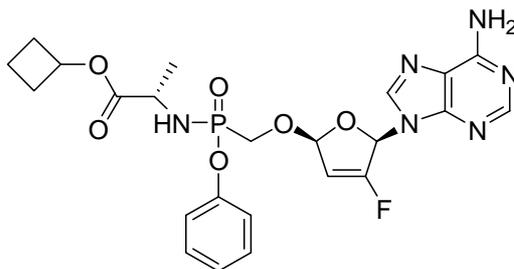
(2'R,5'R)-6-metoxi-9-[3-fluoro-2,5-dihidro-5-(dietoxi-fosfinil)-metoxi-2-furanyl]-purina (7)

30 A una solución del compuesto 6 (6 gramos, 11,3 milimoles) en ácido acético (2,5 mililitros) y metanol (50 mililitros), se le agregó por goteo NaClO (del 10 al 13 por ciento) (50 mililitros). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 0,5 horas, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo, y luego se filtró para remover los sólidos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto 7 (4 gramos, 88 por ciento).

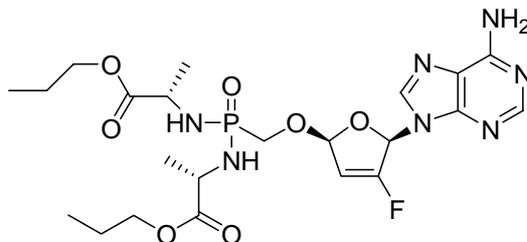


Sal disódica de (2'R,5'R)-9-(3-fluoro-2,5-dihidro-5-fosfono-metoxi-2-furanil)-adenina (8)

Una solución del compuesto **7** (2,3 gramos, 5,7 milimoles) en metanol (6 mililitros), se mezcló con hidróxido de amonio (del 28 al 30 por ciento) (60 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 4 horas, se enfrió, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío durante 12 horas. El residuo se disolvió en dimetilformamida (40 mililitros), y se agregó bromo-trimetil-silano (3,5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ acuoso (2,3 gramos en 100 mililitros de agua). La solución se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna C-18 (40 micras), eluyendo con agua. Las fracciones acuosas se secaron por congelación para dar la sal disódica **8** (1,22 gramos, 57 por ciento).

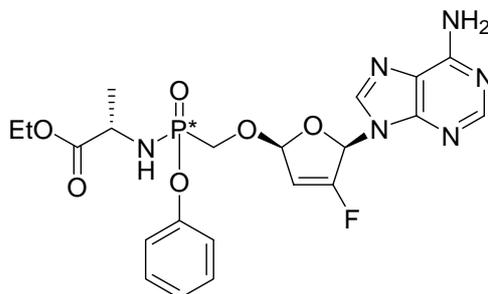
**Ejemplo de Preparación del Monoamidato (9) (tabla 100, ejemplo 52)**

Se mezclaron la sal disódica **8** (25 miligramos, 0,066 milimoles), clorhidrato de (S)-Ala-O-ciclobutil-éster (24 miligramos, 2 equivalentes, 0,133 milimoles), y fenol (31 miligramos, 0,333 milimoles) en piridina anhidra (1 mililitro). Se agregó trietilamina (111 microlitros, 0,799 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se disolvieron 2'-Aldritiol (122 miligramos, 0,466 milimoles) y trifetilfosfina (103 miligramos, 0,466 milimoles) en piridina anhidra (0,5 mililitros), y la solución amarilla resultante se agitó durante 15 a 20 minutos. Luego se agregó la solución a la solución del **8** en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 16 horas, para dar una solución de color amarillo transparente a café claro. Entonces la mezcla se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal del 0 al 5 por ciento de MeOH en CH₂Cl₂), para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua, y se purificó mediante HPLC de preparación (gradiente lineal, del 5 al 95 por ciento de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron y se secaron por congelación para dar el mono-amidato **9** como un polvo blanco.

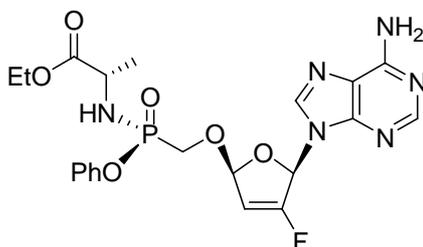
**Ejemplo de preparación del bis-amidato (10) (tabla 100, ejemplo 17)**

La sal disódica **8** (12 miligramos, 0,032 milimoles) y clorhidrato de éster de (S)-Ala-O-n-Pr (32 miligramos, 6 equivalentes, 0,192 milimoles), se mezclaron en piridina anhidra (1 mililitro). Se agregó trietilamina (53 microlitros, 0,384 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se disolvieron 2'-Aldritiol (59 miligramos, 0,224 milimoles) y trifetilfosfina (49 miligramos, 0,224 milimoles) en piridina anhidra (0,5 mililitros), y la solución amarilla resultante se agitó durante 15 a 20 minutos. Entonces la solución se agregó a la solución del **8** en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 16 horas, para dar una solución color amarillo transparente a café claro. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal del 0 al 5 por ciento de MeOH en CH₂Cl₂) para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua, y se purificó mediante HPLC de preparación (gradiente lineal, del 5 al 95 por ciento de acetonitrilo en agua). Las fracciones puras se combinaron y se secaron por congelación para dar el bis-amidato como un polvo blanco.

Ejemplo de preparación del monoamidato (11) (tabla 100, ejemplo 69)



El compuesto **8** (1,5 gramos, 4 milimoles) se mezcló con la sal de HCl del éster de etil-alanina (1,23 gramos, 8 milimoles) y fenol (1,88 gramos, 20 milimoles). Se agregó piridina anhidra (35 mililitros), seguida por trietilamina (6,7 mililitros, 48 milimoles). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno o durante 15 a 20 minutos. Se mezcló 2'-Aldritiol (7.3 gramos) en un matraz separado con trifetil-fosfina (6.2 gramos) en piridina anhidra (5 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 10 a 15 minutos, para dar una solución transparente color amarillo claro. Entonces la solución se agregó a la mezcla anterior, y se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para remover la piridina. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), 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 bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en dicloro-metano, y se cargó sobre una columna CombiFlash seca, 40 gramos, eluyendo con un gradiente lineal del 0 al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano durante 10 minutos, y luego con el 5 por ciento de metanol en dicloro-metano durante 7 a 10 minutos. Las fracciones que contenían al producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar una espuma. La espuma se disolvió en acetonitrilo, y se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el **11** (0.95 gramos). Se disolvió el **11** (950 miligramos) en una pequeña cantidad de acetonitrilo, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo. El sólido fue GS-327625. El filtrado se redujo al vacío, y luego se cargó sobre una columna Chiralpak AS-H equilibrada en el Regulador A, 2 por ciento de etanol en acetonitrilo. El isómero A, **12**, se eluyó con el Regulador A en 10 mililitros/minuto durante 17 minutos. Después de esto, se utilizó el Regulador B, 50 por ciento de metanol, para eluir el isómero **13** a partir de la columna en 8 minutos. Todo el solvente se removió y luego se volvió a disolver en acetonitrilo y agua. Las muestras se secaron por congelación (Masa - 348 miligramos).



Ejemplo 11b

^1H RMN (CDCl_3) 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) ^{31}P RMN (CDCl_3) 20,37 (s, 1P) MS (M+1) 614.

Ejemplo 12b

^1H RMN (CDCl_3) 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), ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,12 (s, 0,5P) δ 19,76 (s, 0,5P) MS (M+1) 535.

Ejemplo 13b

^1H RMN (CDCl_3): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 586,3.

Ejemplo 14

^1H RMN (CDCl_3): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 614,3.

Ejemplo 15

5 ^1H RMN (CDCl_3): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 586,3.

Ejemplo 16

10 ^1H RMN (CDCl_3): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 614,3.

Ejemplo 17

^1H RMN (CD_3OD): 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).

15 Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 558,3.

Ejemplo 18

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 558,3.

Ejemplo 19

20 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 586,3.

Ejemplo 20

25 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 738,4.

Ejemplo 21

30 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 654,3.

Ejemplo 22

35 ^1H RMN (CDCl_3) 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) δ 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) ^{31}P RMN δ 21,01 (s, 0,6P) δ 20,12 (s, 0,4P) MS (M+1) 521.

Ejemplo 23

^1H RMN (CDCl_3) 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) ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,99 (s, 0,6P) δ 20,08 (s, 0,4P) MS (M+1) 535.

Ejemplo 24

^1H RMN (CDCl_3) 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) ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,95 (s, 0,5P) δ 20,01 (s, 0,5P) MS (M+1) 611.

Ejemplo 25

5 ^1H RMN (CDCl_3) 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), ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,75 (s, 0,5P) δ 19,82 (s, 0,5P) MS (M+1) 521.

Ejemplo 26

10 ^1H RMN (CDCl_3) 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), ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,97 (s, 0,5P) δ 20,04 (s, 0,5P) MS (M+1) 611.

Ejemplo 27

^1H RMN (CD_3OD): 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).

15 Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 530,2.

Ejemplo 28

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 558,3.

Ejemplo 29

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 642,4.

Ejemplo 30

25 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 706,4.

Ejemplo 31

30 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 666,5.

Ejemplo 32

^1H RMN (CDCl_3) 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), ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 21,50 (s, 0,5P) δ 21,37 (s, 0,5P) MS (M+1) 521.

Ejemplo 33

^1H RMN (CDCl_3) 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) δ 4,186-4,05 (m, 7H) δ 1,60 (m, 3H) δ 1,29 (m, 7H) δ 0,90 (m, 3H) ^{31}P RMN (CDCl_3) 20,69 (s, 0,6P) δ 19,77 (s, 0,4P) MS (M+1) 549.

Ejemplo 34

40 ^1H RMN (CDCl_3) 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) ^{31}P RMN (CDCl_3) δ 20,94 (s, 0,5P) δ 19,94 (s, 0,5P) MS (M+1) 595.

Ejemplo 35

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1 H) δ 8,11 (d, 1 H) δ 7,28 – 7,10 (m, 5 H) δ 6,82 (s, 1 H) δ 5,98 – 5,76 (m, 3 H) 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

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1 H) δ 8,12 (d, 1 H) δ 7,29 (m, 2 H) δ 7,15 (m, 3 H) δ 6,82 (s, 1 H) δ 5,94 (dd, 1 H) 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

^1H RMN (CD_3OD): 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,84 (m 1H), 6,00 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,6 (m, 8H), 1,31 (m, 12H).

- 10 Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 530,3.

Ejemplo 38

^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 682,4.

- 15 **Ejemplo 39**

^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 710,4.

Ejemplo 40

- 20 ^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 597,4.

Ejemplo 41

- 25 ^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 597,5.

Ejemplo 42

^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).

- 30 Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 595,6.

Ejemplo 43

^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 567,3.

- 35 **Ejemplo 44**

^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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)+ 547,7.

Ejemplo 45

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 549,3.

5 **Ejemplo 46**

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 623,4.

Ejemplo 47

10 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 609,3.

Ejemplo 48

15 ^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), 4,71 (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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 611,2.

Ejemplo 49

^1H RMN (CD_3OD): 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).

20 Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 617,3.

Ejemplo 50

^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 609,3.

25 **Ejemplo 51**

^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), 4,71 (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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 611,4.

Ejemplo 52

30 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 533,3.

Ejemplo 53

35 ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Espectro de Masas (m/e): (M+H)⁺ 549,2.

Ejemplo 54

^1H RMN (CD_3OD): 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).

| (CONT) | | | | |
|---------|--------|----------------------------------|---------------------|----------------|
| Ejemplo | R1 | R2 | Éster | Peso Molecular |
| 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 |

| (CONT) | | | | |
|---------|---------|---------|---------------------|---------|
| Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo |
| 66 | Phe(B) | OPh | iBu | 610,58 |
| 67 | Phe(A) | OPh | iBu | 610,58 |
| 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 |
| 69 | Ala | OPh | Et | 506,43 |
| 70 | ABA | OPh | nPent | 562,54 |
| 39 | Phe | Phe | nPr | 709,71 |
| 38 | Phe | Phe | Et | 681,66 |
| 37 | Ala | Ala | Et | 529,47 |
| 71 | CHA | OPh | Me | 574,55 |
| 36 | Gly | OPh | iPr | 506,43 |
| 35 | ABA | OPh | nBu | 548,51 |
| 34 | Phe | OPh | alilo | 594,54 |

| (CONT) | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo |
| 33 | Ala | OPh | nPent | 548,51 |
| 32 | Gly | OPh | iBu | 520,46 |
| 72 | ABA | OPh | iBu | 548,51 |
| 73 | Ala | OPh | nBu | 534,48 |
| 31 | CHA | CHA | Me | 665,7 |
| 30 | Phe | Phe | Alilo | 705,68 |
| 29 | ABA | ABA | nPent | 641,68 |
| 28 | Gly | Gly | iBu | 557,52 |
| 27 | Gly | Gly | iPr | 529,47 |
| 26 | Phe | OPh | iBu | 610,58 |
| 25 | Ala | OPh | nPr | 520,46 |
| 24 | Phe | OPh | nBu | 610,58 |
| 23 | ABA | OPh | nPr | 534,48 |
| 22 | ABA | OPh | Et | 520,46 |
| 21 | Ala | Ala | Bn | 653,61 |

| (CONT) | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo | Ejemplo |
| 20 | Phe | Phe | nBu | 737,77 |
| 19 | ABA | ABA | nPr | 585,57 |
| 18 | ABA | ABA | Et | 557,52 |
| 17 | Ala | Ala | nPr | 557,52 |
| 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 |
| 13b | ABA | ABA | iPr | 585,57 |
| 12b | Ala | OPh | iBu | 534,48 |
| 77 | ABA | OPh | Me | 506,43 |
| 78 | ABA | OPh | iPr | 534,48 |
| 11b | ABA | ABA | iBu | 613,63 |

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

los grupos carboxilo de aminoácido K1 o K2 están esterificados, como se denota en la columna de éster, en donde

5 cPent es éster de ciclopentano; Et es etil-éster; 3-furan-4H es el (R)-tetrahidrofuran-3-il-éster; cBut es éster de ciclobutano; sBu(S) es el (S)-sec-butil-éster; sBu(R) es el (R)-sec-butil-éster; iBu es isobutil-éster; CH₂cPr es éster de metil-ciclopropano, nBu es n-butil-éster; CH₂cBu es éster de metilciclobutano; 3-pent es 3-pentil-éster; nPent es n-pentil-éster; iPr es isopropiléster, nPr es n-propiléster; alilo es aliléster; Me es metiléster; Bn es benciléster; y

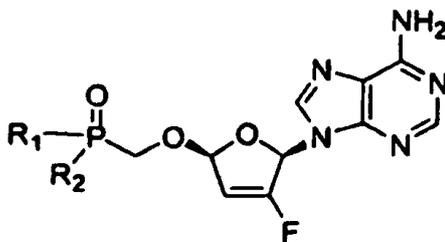
en donde A o B entre paréntesis denota un estereoisómero en fósforo, denotándose el isómero menos polar como (A), y el más polar como (B).

En las realizaciones que se encuentran más adelante en la presente, los subíndices y superíndices de una variable dada son distintos. Por ejemplo, R₁ es distinto de R¹.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, de la siguiente Fórmula



- 5 en la que R₁ y R₂ se seleccionan entre la siguiente tabla:

| R ₁ | R ₂ | 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 |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|---------------------|
| R ₁ | R ₂ | Éster |
| 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 |
| Met | OPh | Et |
| Pro | OPh | Bn |
| Phe(B) | OPh | iBu |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|---------------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| Phe(A) | OPh | iBu |
| Phe | OPh | iPr |
| Phe | OPh | nPr |
| Ala | OPh | CH ₂ cPr |
| Phe | OPh | Et |
| Ala | OPh | Et |
| ABA | OPh | nPent |
| Phe | Phe | nPr |
| Phe | Phe | Et |
| Ala | Ala | Et |
| CHA | OPh | Me |
| Gly | OPh | iPr |
| ABA | OPh | nBu |
| Phe | OPh | alilo |
| Ala | OPh | nPent |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|----------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| Gly | OPh | iBu |
| ABA | OPh | iBu |
| Ala | OPh | nBu |
| CHA | CHA | Me |
| Phe | Phe | Alilo |
| ABA | ABA | nPent |
| Gly | Gly | iBu |
| Gly | Gly | iPr |
| Phe | OPh | iBu |
| Ala | OPh | nPr |
| Phe | OPh | nBu |
| ABA | OPh | nPr |
| ABA | OPh | Et |
| Ala | Ala | Bn |
| Phe | Phe | nBu |

| (CONT) | | |
|----------------|----------------|----------------|
| R ₁ | R ₁ | R ₁ |
| ABA | ABA | nPr |
| ABA | ABA | Et |
| Ala | Ala | nPr |
| Ala | OPh | iPr |
| Ala | OPh | Bn |
| Ala | Ala | nBu |
| Ala | Ala | iBu |
| ABA | ABA | nBu |
| ABA | ABA | iPr |
| Ala | OPh | iBu |
| ABA | OPh | Me |
| ABA | OPh | iPr |
| ABA | ABA | iBu |

en la que Ala representa L-alanina, Phe representa L-fenilalanina, Met representa L-metionina, ABA representa ácido (S)-2-amino-butírico, Pro representa L-prolina, CHA representa ácido 2-amino-3-(S)-ciclohexil-propiónico, Gly representa glicina;

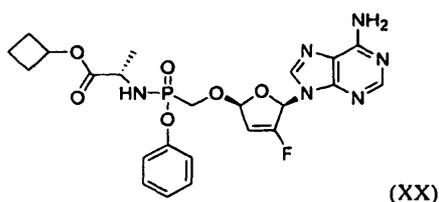
- 5 los grupos carboxilo de aminoácido R₁ o R₂ están esterificados, como se denota en la columna de éster, en la que cPent es éster de ciclopentano; Et es etil-éster; 3-furan-4H es el (R)-tetrahidrofuran-3-il-éster; cBut es éster de

ciclobutano; sBu(S) es el (S)-sec-butiléster; sBu(R) es el (R)-sec-butiléster; iBu es isobutiléster; CH₂cPr es éster de metil-ciclopropano, nBu es n-butil-éster; CH₂cBu es éster de metil-ciclobutano; 3-pent es 3-pentiléster; nPent es n-pentil-éster; iPr es isopropiléster, nPr es n-propiléster; alilo es aliléster; Me es metiléster; Bn es benciléster; y

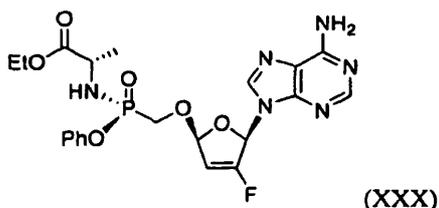
5 en la que A o B entre paréntesis denota un estereoisómero en fósforo, denotándose el isómero menos polar como (A), y el más polar como (B),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XX



3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XXX



10

4. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad antiviralmente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

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

15 6. Una combinación que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más ingredientes antiviralmente activos.

7. La combinación de la reivindicación 6 en la que uno o más de los ingredientes antiviralmente activos se seleccionan entre Nicavir, Aldesleucina, Texafirina de Gadolinio, Enfuvirtida, Clorhidrato de Semapimod, Elvucitabina, Cianovirina N, Azodicarbonamida, Diisoproxil fumarato de Tenofovir, Anticort, Reverset, Sampidina, Immunitina, Inactivina, Racivir, Sulfato de Celulosa, Dapivirina, Lamivudina/Zidovudina/abacavir sulfato, Etravirina, Adargileucina alfa, Glyminox, Dodecil sulfato sódico, Ancriviroc, O-(2-Hidroxiopropil)-beta-ciclodextrina, Darunavir, Maraviroc, Dermavir, Hesperidina sulfonatada, V-I Immunitor, Rilpivirina, Metabolito X, MIV-150/Carraguard, Diisoproxilfumarato de Tenofovir /emtricitabina/ efavirenz, proteína nuclear de timo, GS-9137 (Elvitegravir) y Celulosa acetato ftalato.

8. La combinación de la reivindicación 6 en la que uno de los ingredientes antiviralmente activos se selecciona entre

25 Abacavir sulfato

Abacavir sulfato/lamivudina

Adefovir dipivoxil

Amprenavir

Atazanavir sulfato

30 Delavirdina mesilato

Didesoxicitidina; Zalcitabina

- Didesoxiinosina; Didanosina
- Efavirenz
- Emtricitabina
- Fosamprenavir calcio
- 5 Foscarnet sodio
- Indinavir sulfato
- Lamivudina
- Lamivudina/Zidovudina
- Lopinavir
- 10 Lopinavir/ritonavir
- Nelfinavir mesilato
- Nevirapina
- Ritonavir
- Saquinavir mesilato
- 15 Stavudina
- Diisoproxil fumarato de Tenofovir /emtricitabina
- Tipranavir
- Zidovudina.
- 20 **9.** La combinación de la reivindicación 6 en la que uno de los ingredientes activos se selecciona entre el grupo que consiste en Truvada, Viread, Emtriva, d4T, Sustiva, o compuestos antivirales de Amprenavir.
- 10.** La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso en terapia médica.
- 11.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso en terapia médica en tratamiento antirretroviral o antihepadnaviral.
- 25 **12.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso en un procedimiento de tratamiento de VIH o trastorno asociado a VIH.