



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 334**

51 Int. Cl.:
C07D 213/42 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08252023 .0**
96 Fecha de presentación : **12.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2003120**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Derivados de azapéptidos como inhibidores de la proteasa VIH.**

30 Prioridad: **12.06.2007 US 934201 P**
29.02.2008 US 67627

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es: **CoNCERT Pharmaceuticals, Inc.**
99 Hayden Street, Suite 500
Lexington, Massachusetts 02421, US

72 Inventor/es: **Harbeson, Scott L. y**
Tung, Roger D.

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 334 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

Derivados de azapéptidos como inhibidores de la proteasa VIH.

5 Antecedentes de la invención

10 El sulfato de atazanavir, también conocido como sulfato del éster dimetílico del ácido (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioico, previene la formación de viriones de VIH maduros en células infectadas por VIH-1 mediante la inhibición de forma selectiva del procesamiento de ciertas poliproteínas específico del virus (Gag vírica y Gag-Pol). Actualmente, el sulfato de atazanavir está autorizado para el tratamiento de la infección por VIH.

15 El atazanavir está contraindicado para la coadministración con fármacos que son muy dependientes de CYP3A para su eliminación y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales. Debido a los efectos de inhibición del atazanavir sobre CYP3A, CYP2C8 y UGT1A1, se recomienda precaución cuando se prescriben fármacos metabolizados principalmente por CYP3A, CYP2C8 o UGT1A1 para pacientes que reciben atazanavir. Los acontecimientos adversos comunes asociados con el atazanavir incluyen hiperbilirrubinemia, erupciones, náuseas, cefaleas e ictericia o ictericia de la esclerótica. Los acontecimientos adversos experimentados por algunos pacientes y para los que no se ha establecido una relación causal incluyen diabetes mellitus o hiperglucemia, prolongación del intervalo PR, hemofilia y redistribución de grasa.

20 A pesar de las actividades beneficiosas del atazanavir, continúa existiendo la necesidad de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

25 Chilar *et al* (Journal of Molecular Biology, vol. 363, no. 3, 27 October 2006) describe la suppresion de resistencia del inhibidor Proteasa VIH-1 por anclaje de disolvente mediado por fosfonato.

Sumario de la invención

30 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son azapéptidos, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más específicamente, la invención se refiere a nuevos compuestos de azapéptidos que son derivados del inhibidor de la proteasa del VIH sulfato de atazanavir. Esta invención también proporciona composiciones sin pirógenos que comprenden uno o más compuestos de la invención y un soporte, y el uso de los compuestos y composiciones descritas para tratar enfermedades y afecciones que se tratan mediante la administración de inhibidores de la proteasa del VIH.

35 Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones de la invención son útiles para tratar enfermedades que se tratan de manera eficaz con un compuesto que es un inhibidor de la proteasa del VIH. Como tal, la presente invención incluye el uso de un compuesto o composición para tratar una enfermedad que es sensible a tratamiento con un compuesto que es un inhibidor de la proteasa del VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de: (i) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (ii) una composición sin pirógenos (por ejemplo, una composición farmacéutica) aquí descrita.

45 Las enfermedades o afecciones susceptibles de tratamiento con un compuesto que tiene actividad inhibidora de la proteasa del VIH incluyen, pero no están limitadas a, infección por VIH.

50 Los compuestos y composiciones de esta invención también son útiles como reactivos en métodos para determinar la concentración de sulfato de atazanavir en solución, examinando el metabolismo de sulfato de atazanavir y otros estudios analíticos. Una utilidad adicional de los compuestos de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria incluye su uso como patrones internos para determinar las concentraciones verdaderas de sulfato de atazanavir en matrices biológicas, tales como plasma.

Breve descripción de los dibujos

55 La Fig. 1 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos de esta invención en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

60 La Fig. 2 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos de esta invención en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos de esta invención en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

65 La Fig. 4 es un gráfico que muestra los niveles relativos en plasma de compuestos de esta invención después de la administración oral a chimpancés en comparación con atazanavir.

La Fig. 5 es un gráfico que muestra los niveles relativos en plasma de compuestos de esta invención después de la administración oral a chimpancés en comparación con atazanavir.

Descripción detallada de la invención

Las expresiones “mejorar” y “tratar” se usan de forma intercambiable e incluyen tanto tratamiento terapéutico como tratamiento profiláctico (reduciendo la probabilidad de desarrollo). Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la evolución de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria), reducir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

El término “enfermedad” se refiere a cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con el funcionamiento normal de una célula, tejido u órgano.

Se reconocerá que se produce cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de atazanavir contendrá intrínsecamente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos estables de hidrógeno naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada E *et al.*, *Seikagaku* 1994, 66: 15; Ganes LZ *et al.*, *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 1998, 119: 725.

A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural. Además, a menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “D” o “deuterio”, se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia de al menos 3500 veces superior a la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015% (es decir, al menos el 52,5% de incorporación de deuterio).

La expresión “factor de enriquecimiento isotópico”, como aquí se usa, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica de D en una posición determinada de un compuesto de esta invención y la abundancia que se encuentra naturalmente de ese isótopo. La abundancia natural del deuterio es del 0,015%.

En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio presente en un sitio designado como un sitio de deuteración potencial en el compuesto de al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o la menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Se entiende que el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como un sitio de deuteración es independiente de otros sitios deuterados. Por ejemplo, si hay dos sitios de deuteración en un compuesto, un sitio podría deuterarse al 52,5% mientras que el otro podría deuterarse al 75%. El compuesto resultante se consideraría que es un compuesto en el que el factor de enriquecimiento isotópico es de al menos 3500 (52,5%).

El término “isotopólogo” se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención solamente en la composición isotópica del mismo. Los isotopólogos pueden diferir en el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones y/o en la posición o posiciones de enriquecimiento isotópico.

Se entenderá que el término “compuesto,” cuando se refiere a los compuestos de la invención, se refiere a un grupo de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto por que puede existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente para los especialistas en la técnica que, un compuesto representado por una estructura química en particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá menores cantidades de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de varios factores, incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficacia de incorporación del deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha explicado anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos será inferior al 47,5% del compuesto.

El término “compuesto” también se pretende que incluya cualquier solvato o hidrato del mismo.

Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para el uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares excesivas y que se corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un destinatario, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un “contraión farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un destinatario.

ES 2 356 334 T3

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos, tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tanto, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y, especialmente, las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico.

Para los compuestos de la invención que comprenden $-P(O)(OH)_2$, $-S(O)-OH$ y $-S(O)_2-OH$, los restos catiónicos adecuados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas; dicitlohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior-aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquil inferior-N-(hidroxi-alquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tris-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares y zwitteriones, tales como glicina y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término “hidrato” significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente memoria, el término “solvato” significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente, tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol o similar, unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los compuestos descritos pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no pueden superponerse, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétrico que actúa como un centro quiral. “Enantiómero” significa una de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no pueden superponerse. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricos. “R” y “S” representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

Cuando se nombra o se representa la estereoquímica de los compuestos descritos por estructura, los estereoisómeros nombrados o representados tienen una pureza de al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o se representa un solo enantiómero por estructura, el enantiómero representado o nombrado tiene una pureza óptica de al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9%. El porcentaje de pureza óptica en peso es la proporción del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando se nombra o se representa un compuesto descrito por estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o estructura incluye un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente (“mezclas escalémicas”).

Cuando se nombra o se representa un compuesto descrito por estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o estructura incluye un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libre de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las que un diastereómero está enriquecido con respecto al otro u otros diastereómeros y mezclas de pares diastereoméricos en las que un par diastereomérico está enriquecido con respecto a otro u otros pares diastereoméricos.

La expresión “sustancialmente libre de otros estereoisómeros”, como se usa en la presente memoria, significa que están presentes menos del 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos del 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos del 5% de otros estereoisómeros y más preferiblemente menos del 2% de otros estereoisómeros, o menos del “X”% de otros estereoisómeros (donde X es un número comprendido entre 0 y 100, inclusive).

La expresión “compuestos estables”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente memoria (por ejemplo, formulación en

ES 2 356 334 T3

productos terapéuticos, intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios que pueden aislarse o almacenarse, tratamiento de una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

5 “D” se refiere a deuterio. “Estereoisómero” se refiere a enantiómeros y diastereómeros. Cada uno de “terc”, “t” y “t-” se refiere a terciario. “EU” se refiere a los Estados Unidos de América. “FDA” se refiere a Food and drug Administration. “NDA” se refiere a New Drug Application.

10 El término “opcionalmente sustituido” se refiere al reemplazo opcional de uno o más átomos de hidrógeno con otra fracción. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de hidrógeno, incluyendo átomos de hidrógeno terminales, puede estar opcionalmente reemplazado.

El término “halo” se refiere a cualquiera de -Cl, -F, -Br o -I.

15 El término “oxo” se refiere a =O.

El término “alcoxi” se refiere a -O-alquilo.

El término “alquilamino” se refiere a -NH-alquilo.

20 El término “dialquilamino” se refiere a N(alquilo)-alquilo, donde los dos restos alquilo son iguales o diferentes.

El término “alquilo” se refiere a cadenas alquilo lineales o ramificadas de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptil y octilo. Alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

30 Los grupos alquilo o arilo que están opcionalmente sustituidos contendrán típicamente de uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan independientemente. Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁₋₇, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, alcoxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloheteroalquilo, alquilcicloheteroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo y alquilheteroarilo.

35 El término “cicloheteroalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico o tetracíclico, no aromático, que incluye uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, en al menos uno de los anillos. Cada anillo puede ser de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros. Los ejemplos incluyen tetrahydrofurilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo y tiazolidinilo, junto con la forma cíclica de azúcares.

40 El término “alquilcicloheteroalquilo” se refiere a un grupo cicloheteroalquilo que comprende un sustituyente alquilo. Los ejemplos incluyen 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-metilpiperidin-1-ilo.

El término “arilo” se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos, tales como fenilo y naftilo.

El término “alquilarilo” se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquilo.

45 El término “heteroarilo” se refiere a grupos aromáticos, monocíclicos, que comprenden uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, en el anillo, tales como imidazolilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo y tetrazolilo. Los grupos heteroarilo también incluyen sistemas de anillos aromáticos, policíclicos, condensados, donde al menos un anillo comprende uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos incluyen benzotienilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

50 El término “alquilheteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquilo.

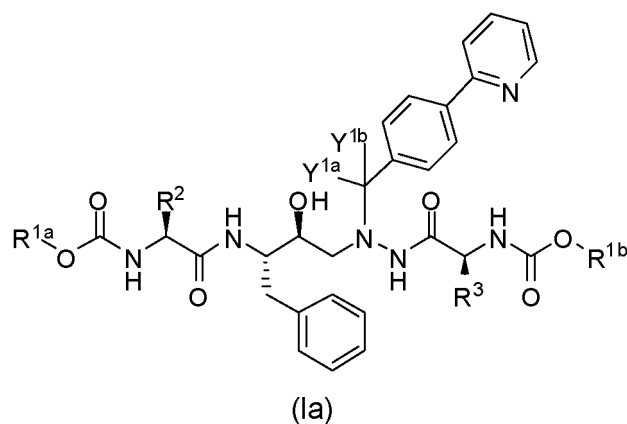
55 El término “resto de α -aminoácido” se refiere a un grupo de fórmula general -C(O)-CHR-NH- e incluye aminoácidos que se encuentran en la naturaleza y aminoácidos sintéticos en la configuración D o L.

60 A menos que se especifique lo contrario, el término “ α -aminoácido” incluye α -aminoácidos que tienen una configuración (D), (L) o (D,L) racémica. Debe entenderse que cuando la variable R⁸ es un α -aminoácido, éste está unido al resto de la molécula a través del carbonilo unido directamente al carbono α del aminoácido. De acuerdo con la estructura de la Fórmula I, tal unión da como resultado la formación de un éster.

65 A lo largo de esta memoria descriptiva, una variable puede hacerse referencia a una referirse de forma general (por ejemplo, “cada R”) o puede hacerse referencia a ella de forma específica (por ejemplo, R¹, R², R³, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a una variable de forma general, pretenden incluirse todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

ES 2 356 334 T3

En otra realización más, el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos que se indican en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Realizaciones Ejemplares de Fórmula Ia

30

Compuesto	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	Y ^{1a}	Y ^{1b}
104	CH ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	H
106	CH ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	H	H
111	CH ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	D	D
113	CH ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	D	D
114	CD ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	H
116	CD ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	H	H
117	CH ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	H
119	CH ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	H	H
120	CD ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	H
122	CD ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	H	H
123	CD ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	D	D
125	CD ₃	CH ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	D	D
126	CH ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	D	D
128	CH ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	D	D
129	CD ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	D	D
131	CD ₃	CD ₃	C(CD ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	D	D

35

40

45

50

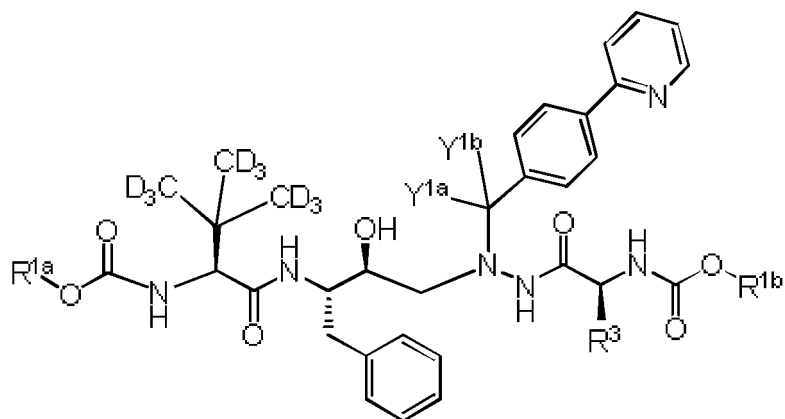
55

60

65

ES 2 356 334 T3

En la invención, el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ib:



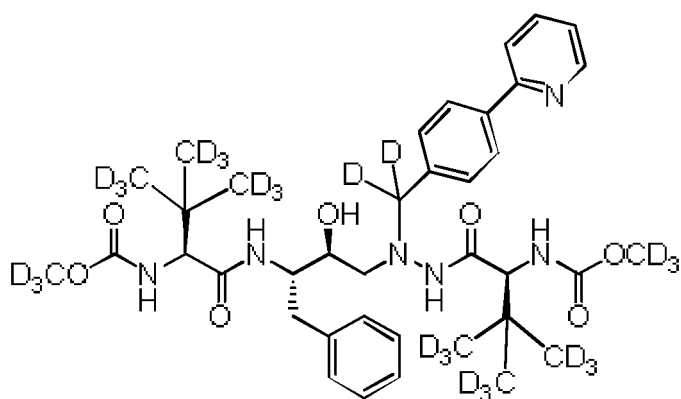
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre $-CD_3$ y $-CH_3$;

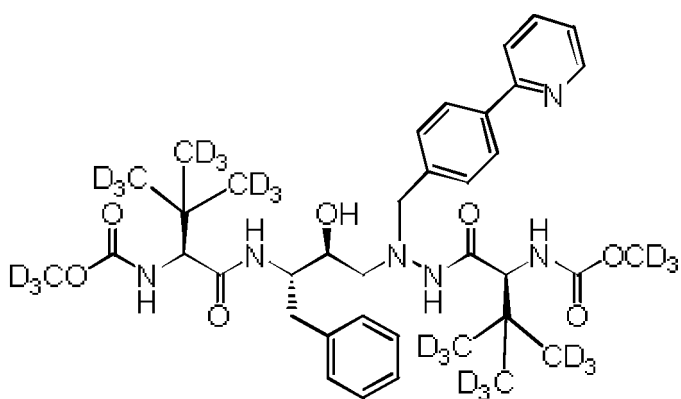
R^3 se selecciona entre $-C(CD_3)_3$ y $-C(CH_3)_3$; y

Y^{1a} e Y^{1b} son iguales y se seleccionan entre H y D.

En otra realización más, el compuesto de esta invención se selecciona entre los siguientes:



Compuesto 131;

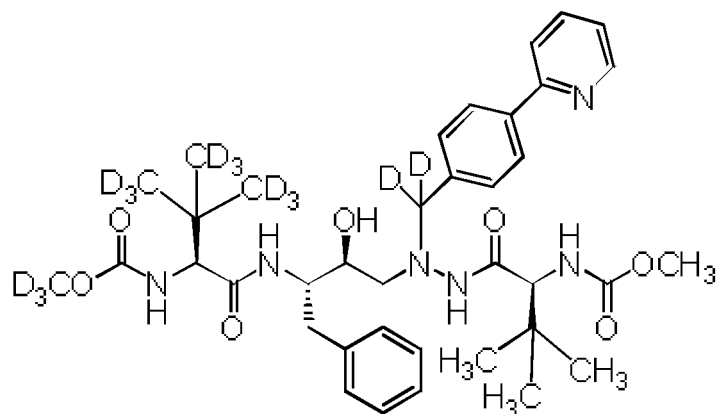


Compuesto 122;

5

10

15



Compuesto 123

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En una realización aún más específica, el compuesto se selecciona del Compuesto 114, Compuesto 120, Compuesto 122 y Compuesto 131.

25

En otro grupo de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

30

La síntesis de compuestos de Fórmula Ia o Ib puede conseguirse fácilmente por químicos especialistas en la técnica sintética. Se describen procedimientos e intermedios pertinentes, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 5.849.911; Publicación Int. PCT WO 97/46514; Bold, G *et al.*, J Med Chem 1998, 41:3387; Xu, Z *et al.*, Org Process Res Dev 2002, 6:323; y Publicación Int. PCT WO 2006/014282.

35

Dichos métodos puede realizarse utilizando reactivos deuterados correspondientes y, opcionalmente, otros reactivos y/o intermedios que contienen isótopos para sintetizar los compuestos indicados en la presente memoria, o recurriendo a protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química. Algunos intermedios pueden usarse con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

60

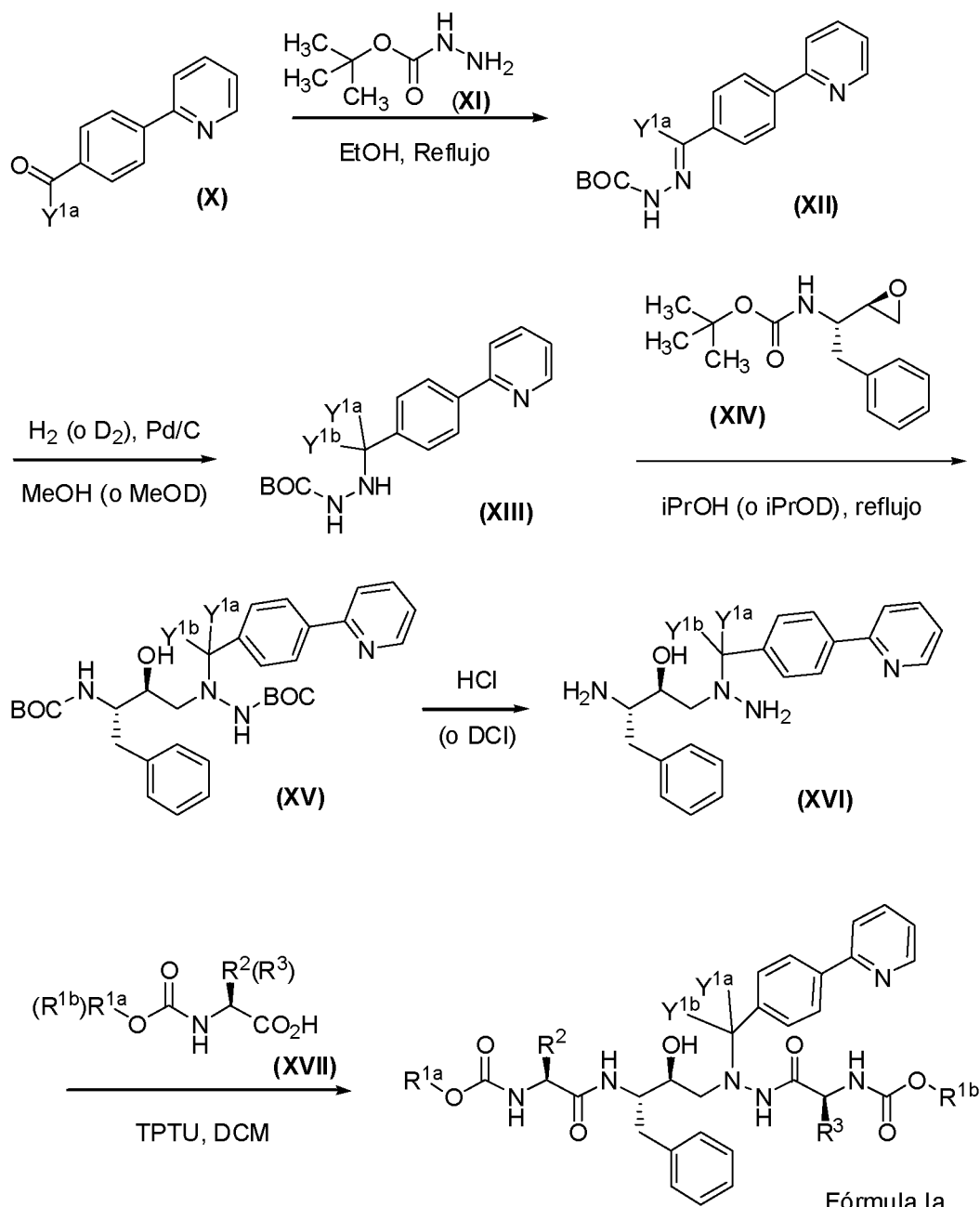
65

Síntesis de ejemplos

Un método conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula Ia se representa en el Esquema 1.

Esquema 1

Ruta General para Preparar Compuestos de Fórmula Ia en la que $R^{1a} = R^{1b}$, $R^2 = R^3$



El aldehído X se trata con la t-butoxicarbonilhidrazida (XI) disponible en el mercado para producir un intermedio de hidrazona protegido con BOC XII, que después se reduce usando gas hidrógeno o deuterio para formar la hidrazida protegida con BOC apropiada XIII. Después, la hidrazida protegida con BOC XIII se trata con el epóxido (XIV) disponible en el mercado para producir XV, que después se desprotege con ácido clorhídrico para producir XVI. El derivado de carbamato apropiado de terc-leucina XVII se trata con XVI en presencia de tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU) para producir un compuesto de Fórmula Ia.

ES 2 356 334 T3

El uso de un grupo protector diferente en XI o XIV junto con desprotección diferencial, como se describe en Zhang, H *et al.*, J Labelled Compounds Radiopharm 2005, 48:1041-1047, permite la síntesis de compuestos de Fórmula Ia que no están sustituidos simétricamente. De esta manera, pueden conseguirse diferentes patrones de deutерación para R^{1a} y R^{1b}; y/o R² y R³, como se representa a continuación en los Esquemas 1b y 1c.

5

10

15

20

25

30

35

40

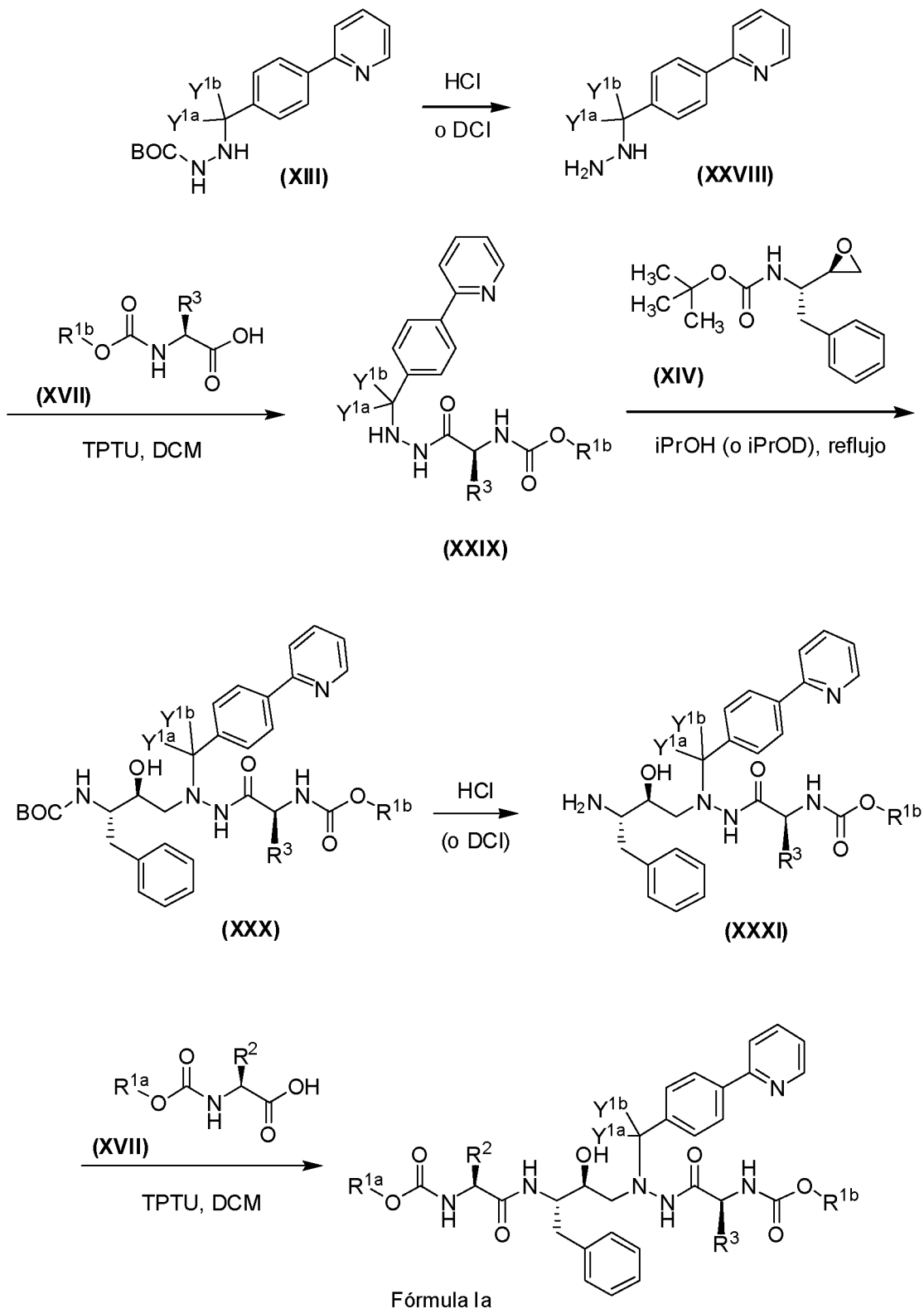
45

50

55

60

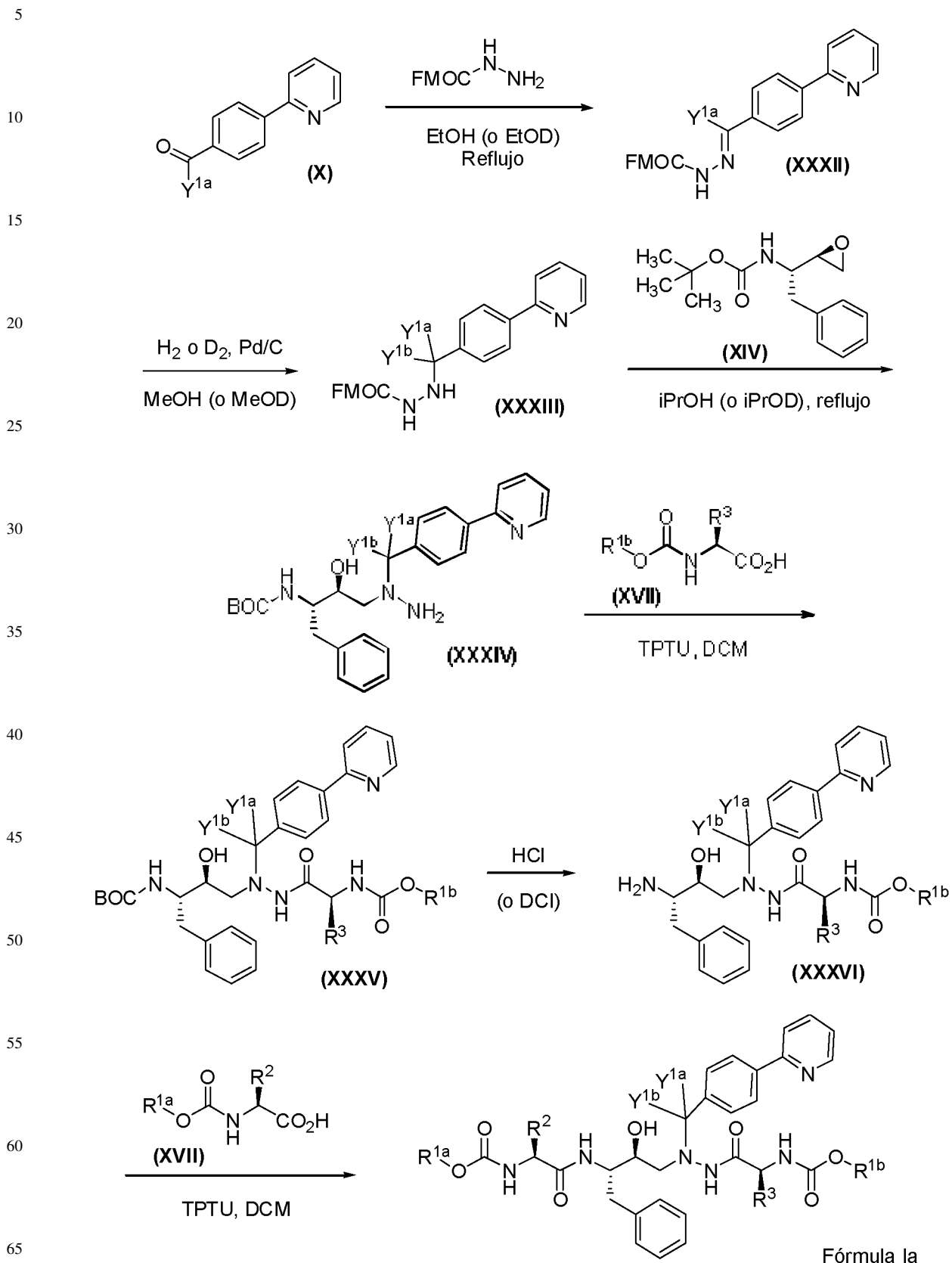
65



ES 2 356 334 T3

Esquema 1c

Ruta General para la Incorporación de Grupos R e Y Diferentes



ES 2 356 334 T3

El aldehído no deuterado X útil en los Esquemas 1 y 1c anteriores está disponible en el mercado. La versión deuterada del aldehído X se sintetiza de acuerdo con el procedimiento descrito en Thompson, AF *et al.*, JACS 1939, 61:1374-1376 o en Scott, CA *et al.*, Syn Comm 1976, 6:135-139, como se representa a continuación en el Esquema 2.

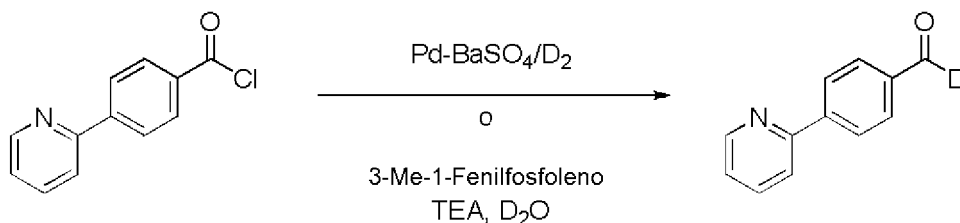
5

Esquema 2

Preparación del Intermedio Deuterado X

10

15



20

Como alternativa, el aldehído no deuterado X puede oxidarse para dar el ácido carboxílico, convertirse en la amina de Weinreb con cloruro de acilo y reducirse con LiAlD_4 para producir el aldehído deuterado deseado como se muestra a continuación en el Esquema 2b.

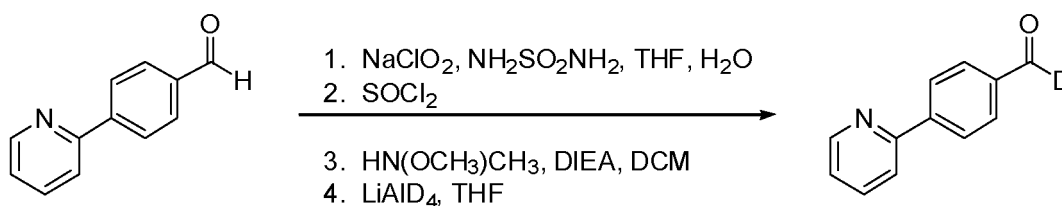
25

Esquema 2b

Preparación Alternativa del Intermedio Deuterado X

30

35



40

Las versiones deuteradas del derivado de carbamato de terc-leucina XVII se producen de acuerdo con los Esquemas 3 a 5.

45

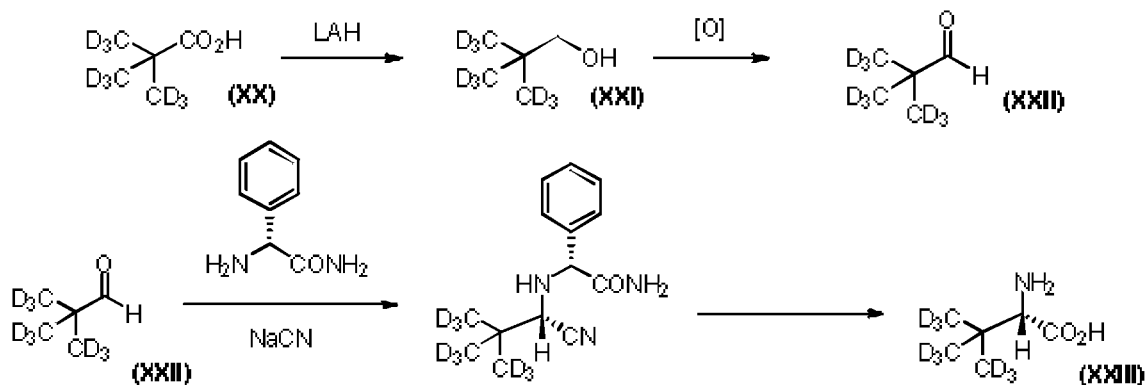
Esquema 3

Ruta para Preparar terc-Leucina Deuterada (XIII)

50

55

60



65

Como se muestra en el Esquema 3, la terc-leucina XXIII, en la que R^2 y/o R^3 son $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$, puede prepararse partiendo del ácido d_9 -piválico (XX) disponible en el mercado. XX se reduce para dar el alcohol XXI con hidruro de litio y aluminio como se describe en Brainard, RL *et al.*, Organometallics 1986, 5:1481-1490. Este alcohol XXI

ES 2 356 334 T3

se oxida para dar el aldehído XXII mediante una cualquiera de varias condiciones moderadas (véase, por ejemplo, Herrerias, CI *et al.*, Tet Lett 2005, 47:13-17). El aldehído XXII se convierte en la terc-leucina XXIII usando una síntesis de Strecker asimétrica como se describe por Boesten, WHJ *et al.*, Org Lett 2001, 3:1121-1124. Se ha descrito una síntesis de Strecker asimétrica alternativa por Davis, FA *et al.*, J Org Chem 1996, 61:440-441.

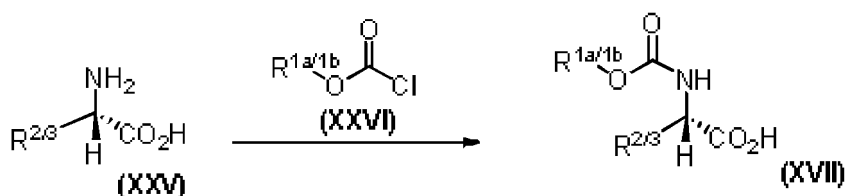
5

Esquema 4

Conversión de terc-Leucina Deuterada en el Carbamato Correspondiente

10

15



20

Como se muestra en el Esquema 4, la terc-leucina deuterada XXV se hace reaccionar con el formiato de clorometilo apropiado XXVI como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada 2005131017, para producir el derivado de carbamato deseado de terc-leucina XVII, que se utiliza en el Esquema 1.

25

Esquema 5

Conversión de Cloruro de t-Butilo Deuterado en el Pivalaldehído Correspondiente (XXII)

30

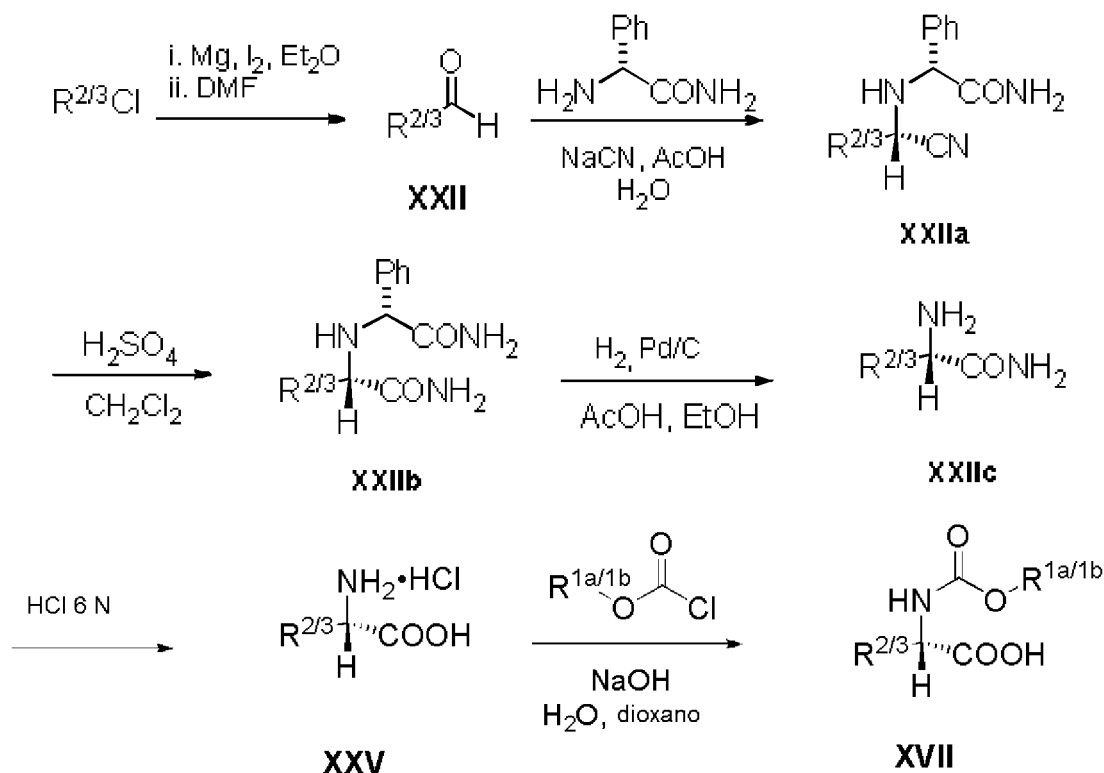
35

40

45

50

55



60

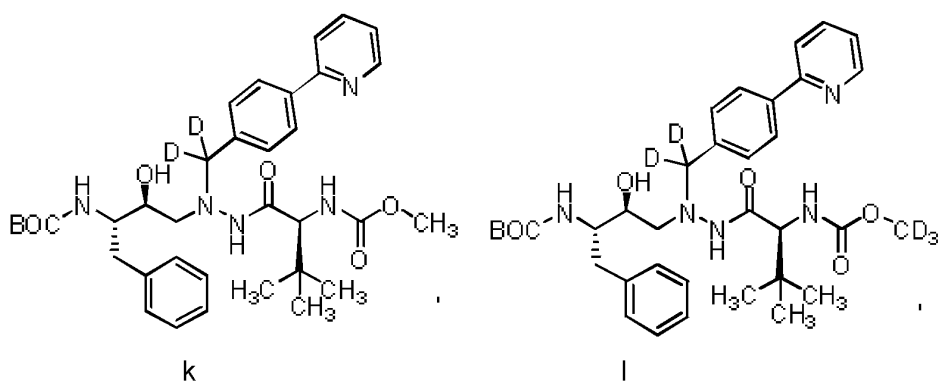
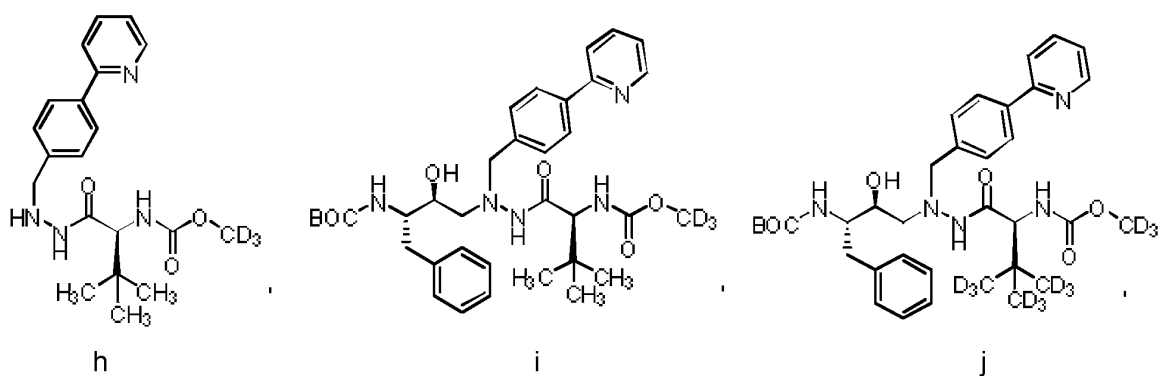
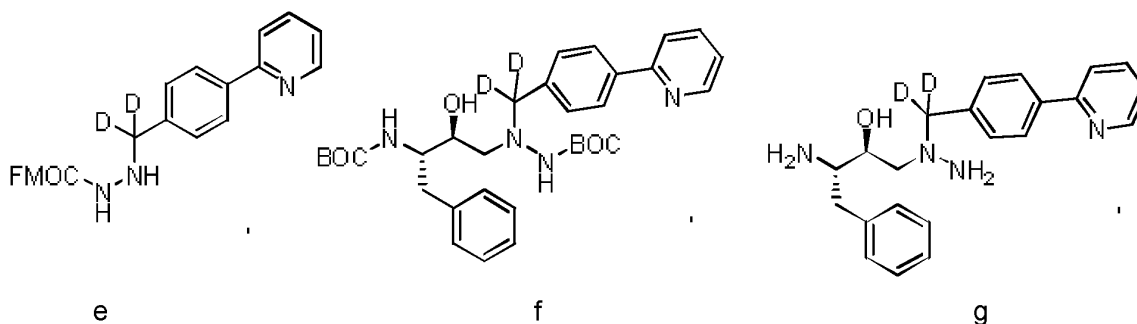
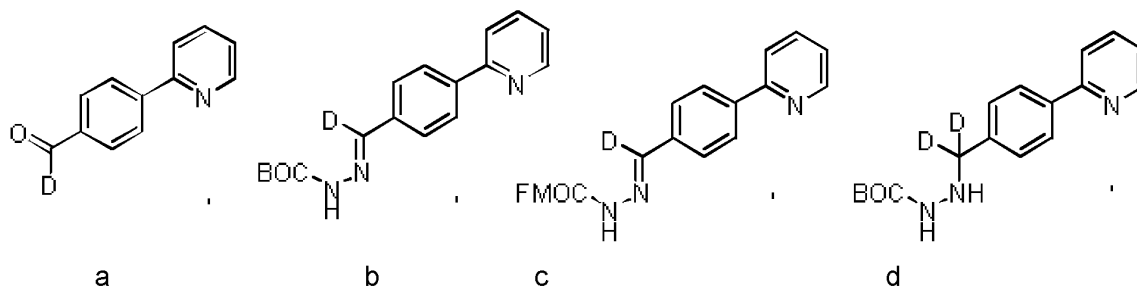
65

En el Esquema 5, un cloruro de t-butilo deuterado se convierte en el pivalaldehído correspondiente (XXII) por calentamiento a reflujo en éter anhidro en presencia de magnesio y yodo, seguido de la adición de dimetilformamida anhidra (DMF). El pivalaldehído (XXII) se hace reaccionar con (R)-fenilglicina amida y NaCN en ácido acético acuoso para producir el nitrilo (XXIIa). El nitrilo (XXIIa) se hidroliza con ácido sulfúrico para producir la amida (XXIIb), que después se hidrogena sobre paladio sobre carbono para producir la amida (XXIIc). La amida (XXIIc) se hidroliza con ácido clorhídrico para producir el ácido carboxílico correspondiente (XXV), que después se hace reaccionar con un cloroformiato de metilo deuterado en presencia de NaOH para producir el intermedio de carbamato deuterado XVII.

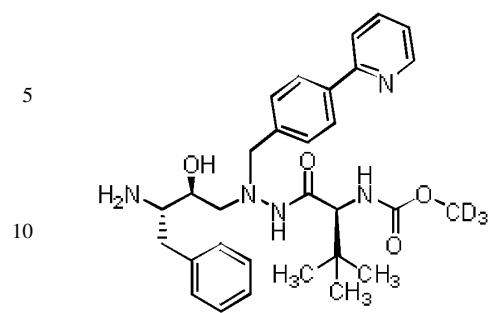
ES 2 356 334 T3

Varios intermedios nuevos que pueden usarse para preparar compuestos de la invención se seleccionan entre los siguientes:

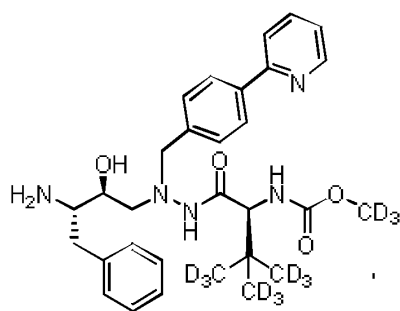
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



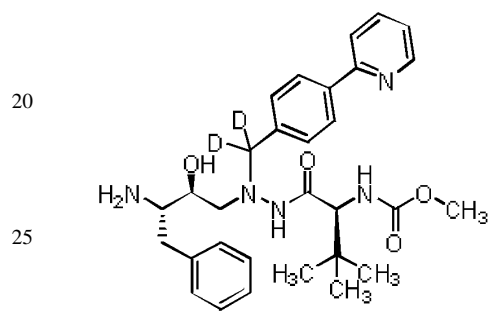
ES 2 356 334 T3



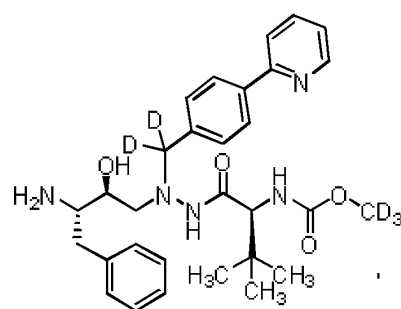
m



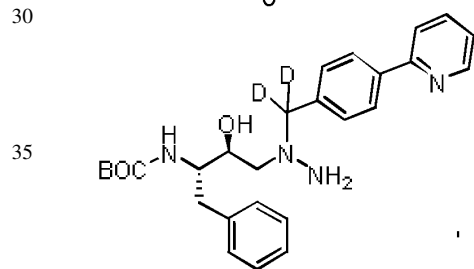
n



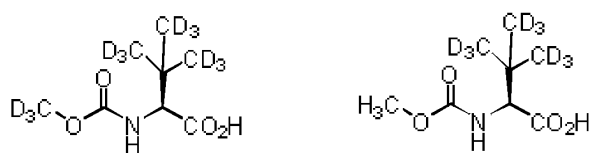
o



p

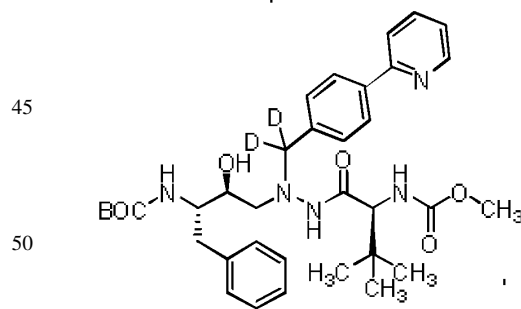


r

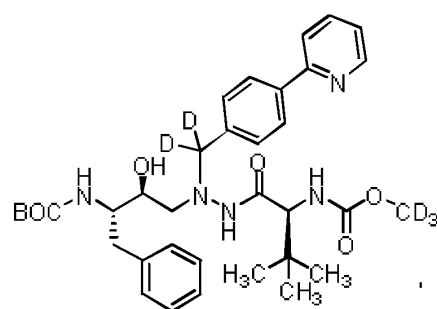


s

q



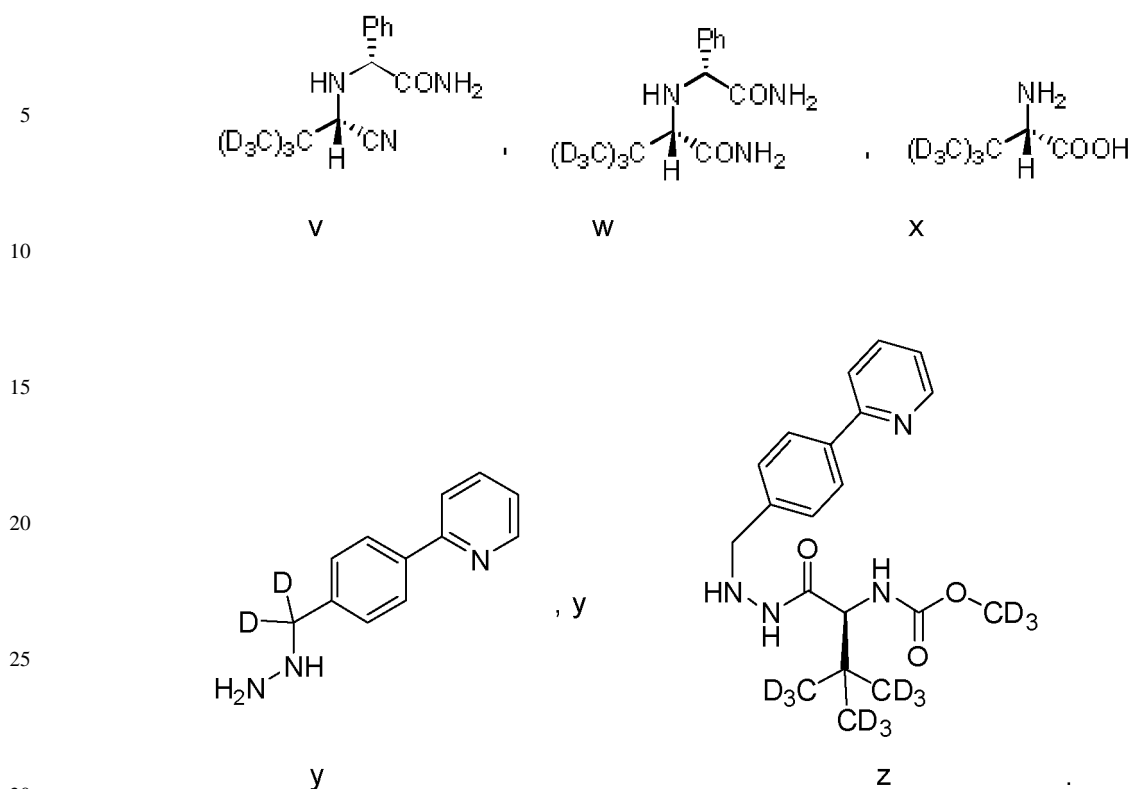
t



u

60

65



35 En ciertas condiciones sintéticas, los Compuestos 103, 104, 106, 111, 113, 114, 120, 121, 122, 123, 129 y 131 se han preparado con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" de al menos aproximadamente el 75%. En otras condiciones sintéticas, los Compuestos 103, 104, 106, 111, 113, 114, 120, 121, 122, 123, 129 y 131 se han preparado con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" de más de aproximadamente el 95%.

40 Pueden prepararse profármacos de compuestos de la invención representados por la Fórmula A en la que R⁵ es -P(O)-(OH)₂, o una sal de los mismos, de acuerdo con el procedimiento indicado en el documento WO 2001000635A. Pueden prepararse profármacos de la invención representados por la Fórmula A en la que R⁵ es -(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸, donde: R⁶ y R⁷ son H y cada R⁸ es -P(O)-(OH)₂, o una sal de los mismos, de acuerdo con los procedimientos de Safadi, M *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1993, 10(9): 1350. Otros métodos adecuados para preparar profármacos de los compuestos de la invención pueden encontrarse en la Publicación Int. PCT WO 2006/014282.

45 En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene al menos un 52,5% de incorporación de deuterio, al menos un 60% de incorporación de deuterio, al menos un 67,5% de incorporación de deuterio, al menos un 75% de incorporación de deuterio, al menos un 82,5% de incorporación de deuterio, al menos un 90% de incorporación de deuterio, o al menos un 95% de incorporación de deuterio en cada posición designada como deuterio en un compuesto de esta invención. El compuesto de la invención puede estar en una cantidad de, por ejemplo, al menos 100 mg, tal como al menos 200 mg, preferiblemente al menos 400 mg, más preferiblemente al menos 500 mg y opcionalmente hasta 10 kg.

55 Las estrategias específicas y compuestos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas de los esquemas de la presente memoria representan variables que se definen por la presente de forma proporcional con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos de la presente memoria, que se identifican por el mismo nombre de variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para usar en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un especialista en la técnica. Los métodos adicionales para sintetizar compuestos según la invención y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos en las vías no mostradas de forma explícita en esquemas de la presente memoria, están dentro de los medios de químicos especialistas en la técnica. En la técnica se conocen métodos para optimizar las condiciones de reacción y, si es necesario, minimizar productos secundarios que compiten. Además de las referencias sintéticas que se citan en la presente memoria se pueden determinar esquemas de reacción y protocolos por el especialista en la técnica mediante el uso de software de bases de datos en las que se pueden buscar estructuras disponibles, por ejemplo, SciFinder[®] (división CAS de la American Chemical Society), STN[®] (división CAS de la American Chemical Society), CrossFire Beilstein[®] (Elsevier MDL) o motores de búsqueda en internet tales como Google[®] o bases de datos de palabra clave como la base de datos de textos de la US Patent and Trademark Office.

ES 2 356 334 T3

Los métodos aquí descritos también pueden incluir etapas adicionales antes o después de las etapas descritas específicamente en la presente memoria para añadir o retirar grupos protectores adecuados para permitir finalmente la síntesis de los compuestos de la presente memoria. Además se pueden realizar diversas etapas sintéticas en una secuencia alterna o para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L *et al.*, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables consideradas por esta invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

15 *Composiciones*

La invención también proporciona composiciones libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib (por ejemplo, incluyendo cualquiera de las fórmulas de la presente memoria) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un soporte aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el soporte es un soporte farmacéuticamente aceptable. El o los soportes son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y, en el caso de un soporte farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de las mismas en una cantidad usada en el medicamento.

Los soportes, adyuvantes y vehículos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas se puede potenciar por métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro método conocido de potenciar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención opcionalmente formulada con un poloxámero tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation) o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la Patente de Estados Unidos N° 7.014.866; y las publicaciones de patente de Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17a ed. 1985).

Tales métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se tiene que administrar ingredientes tales como el soporte que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con soportes líquidos, liposomas o soportes sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se puede presentar como unidades separadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; empaquetado en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de forma beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes que se usan de forma común incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía

ES 2 356 334 T3

oral suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

5 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen grageas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

10 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas o no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor pretendido; y soluciones estériles acuosas o no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales precintados y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que solamente requiere la adición del soporte líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones de inyección improvisadas a partir de polvos estériles, gránulos
15 y comprimidos.

Tales soluciones de inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes adecuados de dispersión o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además se emplean de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos
20 tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencilo u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, Patente de Estados Unidos 6.803.031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

45 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica se debe formular con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un soporte. Los soportes para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera de emulsión y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un soporte.
50 Los soportes adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencilo y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. La administración por parches transdérmicos por vía tópica e iontoforética también se incluye en esta invención.

55 La aplicación de la terapéutica del paciente puede ser local para administrarse en el sitio de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionar las composiciones del paciente en el sitio de interés, tal como por inyección, uso de catéteres, trocares, proyectiles, gel pluronic, stents, polímeros de liberación sostenida de fármaco u otro dispositivo que prevea acceso interno.

60 Por lo tanto, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de esta invención se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conoce en la técnica y se ilustra en las Patentes de Estados Unidos N° 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos típicamente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetilidisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilenvinil acetato y mezclas de los mismos. Los recubrimientos se pueden recubrir opcionalmente de forma adicional por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación
65

ES 2 356 334 T3

controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos se tienen que incluir en la definición de soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usan tales expresiones en la presente memoria.

5 Será evidente para los especialistas en la técnica que el recubrimiento del dispositivo sucederá antes del implante en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, un dispositivo de liberación de fármaco implantable puede ser impregnado poniendo en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una composición de esta invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero sin limitación, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difundible no degradable y obleas de polímero biodegradable.

De acuerdo con otra realización, un dispositivo médico implantable puede proporcionarse recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de tal forma que dicho compuesto sea terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, un dispositivo de liberación de fármaco implantable puede proporcionarse impregnado con o conteniendo un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de tal forma que dicho compuesto se libere de dicho dispositivo y sea terapéuticamente activo.

20 Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la retirada del paciente, tal órgano o tejido se puede bañar en un medio que contiene una composición de esta invención, una composición de esta invención se puede pintar sobre el órgano o una composición de esta invención se puede aplicar de cualquier otro modo conveniente.

En otra realización, una composición de esta invención comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es uno o más compuestos adicionales de la invención. En una realización particular, cada uno de los dos o más compuestos de la invención presentes en tales composiciones difiere de todas las demás en las posiciones de enriquecimiento isotópico. Comúnmente, tal composición comprende tres, cuatro, cinco o más compuestos diferentes de esta invención.

30 En otra realización, el segundo agente terapéutico se puede seleccionar de cualquier compuesto o agente terapéutico que se conoce que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tenga el mismo mecanismo de acción que atazanavir. Tales agentes incluyen los que se han indicado como útiles en combinación con atazanavir, incluyendo, pero sin limitación, los descritos en las publicaciones PCT WO 2003020206, WO 2005058248, WO 2006060731 y WO 2005027855.

35 Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de infección por VIH (es decir, un agente antirretroviral).

40 En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona entre otros agentes anti-retrovirales incluyendo, pero sin limitación, un segundo inhibidor de proteasa de VIH (por ejemplo, amprenavir, fosamprenavir, tipranavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, darunavir o nelfinavir), un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido ("NNRTI") (por ejemplo, etravirina, delavirdina, efavirenz, nevirapina o rilpivirina), un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido ("NRTI") (por ejemplo, zidovudina, lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato, didanosina, stavudina, abacavir, racivir, amdoxovir, apricitabina, entecavir, adefovir o elvicitabina), un inhibidor de entrada viral (por ejemplo, enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc, PRO 140 o TNX-355), un inhibidor de integrasa (por ejemplo, raltegravir o elvitegravir), un agente antirretroviral basado en sistema inmune (por ejemplo, immunitin, proleukin, remune, BAY 50-4798 o IR103), un inhibidor de maduración viral (por ejemplo, bevirimat), un inhibidor celular (por ejemplo, droxia o hidroxiurea) o combinaciones de dos o más de los anteriores.

50 En una realización más específica, el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, tenofovir disoproxil, mesilato de nelfinavir, amprenavir, raltegravir, saquinavir, lopinavir, nevirapina, emtricitabina, abacavir, lamivudina, zidovudina, maraviroc, stavudina, darunavir, fosamprenavir, vicriviroc, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos.

55 En una realización aún más específica, el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos. En otra realización específica, las composiciones de esta invención comprenden un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y de dos a tres de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo. En una realización aún más específica, las composiciones de esta invención comprenden un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y dos de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo.

60 En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos que se han descrito anteriormente, donde el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La expresión "asociados entre sí", como se usa en la presente memoria significa que las formas de dosificación separadas se empaquetan juntas o se unen de otro modo entre sí de tal forma que es fácilmente evidente que se pretende comercializar y administrar las formas de dosificación separadas de forma conjunta (en el intervalo de menos de 24 horas entre sí, de forma consecutiva o de forma simultánea).

ES 2 356 334 T3

En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración a un sujeto de ensayo da como resultado una vida media de eliminación final de suero del compuesto que es mayor que la vida media de eliminación final de suero de atazanavir cuando se administra atazanavir a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica que comprende una cantidad equivalente molar de atazanavir y que se administra en el mismo protocolo de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En otras realizaciones, la vida media de eliminación final de suero de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib es al menos un 110%, un 120%, un 130%, un 140%, un 150% o un 160% o más de la vida media de eliminación final de suero de atazanavir producida por una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo de protocolo de dosificación. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra en una dosis única.

En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la vida media de eliminación final de suero del compuesto después de la administración de una dosis única de la composición a un sujeto de ensayo es superior a 5,0 horas, superior a 6,0 horas, superior a 7,0 horas o superior a 8,0 horas.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración a un sujeto de ensayo da como resultado una $AUC_{0-\tau}$ (donde τ = intervalo de dosificación) del compuesto que es mayor que la $AUC_{0-\tau}$ de atazanavir cuando se administra atazanavir a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica equivalente molar y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En otras realizaciones, la $AUC_{0-\tau}$ producida por una composición de esta invención es al menos un 120%, un 130%, un 140%, un 150%, un 160% o más de la $AUC_{0-\tau}$ producida por una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo programa de dosificación. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración oral a un sujeto de ensayo da como resultado una concentración sérica máxima del compuesto (C_{max}) que es superior a la concentración sérica máxima de atazanavir cuando se administra atazanavir por vía oral a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica equivalente molar y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En una realización relacionada, la concentración sérica máxima de un compuesto de una cualquiera de Fórmulas A, I, Ia, Ib o Ic producida por administración oral de una composición de esta invención es al menos un 120%, un 125%, un 130%, un 135% o más de la concentración sérica máxima de atazanavir producida por administración oral de una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo programa de dosificación.

En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración oral a un sujeto de ensayo da como resultado una concentración sérica mínima del compuesto (C_{min}) que es superior a la concentración sérica mínima de atazanavir cuando se administra atazanavir por vía oral a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica equivalente molar y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En una realización relacionada, la concentración sérica mínima de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib producida por administración oral de una composición de esta invención es al menos un 125%, un 150%, un 175%, un 200% o más de la concentración sérica mínima de atazanavir producida por administración oral de una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo programa de dosificación. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

Los compuestos de la presente invención también demuestran una mayor resistencia a determinado metabolismo en comparación con atazanavir. Por tanto, en otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración oral a un sujeto de ensayo da como resultado una velocidad de aclaramiento de suero del compuesto después de la dosificación oral que es inferior a la velocidad de aclaramiento de suero de atazanavir después de la administración oral de atazanavir a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica equivalente molar y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En otras realizaciones, la velocidad de aclaramiento de suero de un compuesto después de la administración oral de una composición de esta invención es menos de un 90%, menos de un 80%, menos de un 70% o menos de un 60% de la velocidad de aclaramiento de suero de atazanavir después de la administración oral de una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo programa de dosificación. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

ES 2 356 334 T3

En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 150 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la velocidad de aclaramiento de suero del compuesto después de la administración oral de una única dosis de la composición a un chimpancé es inferior a 90 ml/h/kg, menos de 80 ml/h/kg, menos de 75 ml/h/kg o menos de 70 ml/h/kg.

En otra realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 50 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la velocidad de aclaramiento de suero del compuesto después de la administración oral de una única dosis de la composición a un chimpancé es inferior a 350/h/kg, inferior a 325/h/kg, inferior a 300/h/kg o inferior a 275/h/kg.

En otra realización relacionada más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración oral a un sujeto de ensayo da como resultado una cantidad de compuesto excretado intacto en 24 horas después de la administración que es superior a la cantidad de atazanavir excretada intacta en 24 horas después de la administración oral de atazanavir a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica equivalente molar y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En otras realizaciones, la cantidad de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas A, I, Ia, Ib o Ic excretada intacta en 24 horas después de la administración oral de una composición de esta invención es superior al 140%, superior al 160%, superior al 180%, superior al 200% o superior al 250% o más de la cantidad de atazanavir excretada intacta en 24 horas después de la administración oral de una composición de atazanavir equivalente molar administrada con el mismo programa de dosificación. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración a un sujeto de ensayo da como resultado a) una AUC_{0-12} similar, b) una C_{max} similar o c) una C_{min} similar (la menor concentración en el intervalo de dosificación) que atazanavir cuando se administra atazanavir a un sujeto de ensayo equivalente en una composición farmacéutica que comprende una cantidad de atazanavir que es superior que la cantidad del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib sobre una base molar de ingrediente activo y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En otras realizaciones, la cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib no es superior al 80%, al 70%, al 60%, al 50%, al 40% o es inferior a la cantidad de atazanavir requerida para producir una AUC_{0-12} similar, una C_{min} similar y/o una C_{max} similar cuando se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib. En una realización más específica, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib se administra una vez al día.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 250 mg y 275 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{min} entre 275 y 625 ng/ml de plasma y/o una concentración plasmática media de estado constante (" C_{ss} " también definida AUC_{0-t} , donde t es el tiempo del intervalo de dosificación) entre 925 y 1425 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 275 mg y 300 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo da como resultado una C_{min} entre 300 y 675 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1000 y 1550 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 300 mg y 325 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo da como resultado una C_{min} entre 350 y 750 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1100 y 1675 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 325 mg y 350 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{min} entre 375 y 800 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1200 y 1800 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 350 mg y 375 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{min} entre 400 y 850 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1300 y 1925 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 375 mg y 400 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{min} entre 425 y 900 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1400 y 2050 ng/ml de plasma.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 400 mg y 425 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de

ES 2 356 334 T3

ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{\min} entre 450 y 975 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1500 y 2175 ng/ml de plasma.

5 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 425 mg y 450 mg de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib, cuya administración una vez al día a un sujeto de ensayo en ausencia de co-administración de ritonavir da como resultado una C_{\min} entre 500 y 1025 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1575 y 2300 ng/ml de plasma.

10 En cada una de las anteriores realizaciones se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y/o atazanavir en vez de la forma de base libre.

15 En una realización incluso más específica, en cada una de las composiciones que se han indicado anteriormente, el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ib. En una realización todavía más específica, en cada una de las composiciones que se han indicado anteriormente, el compuesto se selecciona del Compuesto 114, Compuesto 120, Compuesto 122 y Compuesto 131.

20 La expresión “cantidad molar equivalente” como se usa en la presente memoria significa una cantidad presente en una primera composición que es igual que la cantidad presente en una segunda composición en una base molar de ingrediente activo.

Un “sujeto de ensayo” es cualquier mamífero, preferiblemente un chimpancé o un ser humano.

25 Un “sujeto de ensayo equivalente” se define en la presente memoria como de la misma especie y género que el sujeto de ensayo y que no muestra más de un 10% de variabilidad de comparación con el sujeto de ensayo en el parámetro farmacocinético que se ensaya después de la administración de una cantidad igual de atazanavir tanto al sujeto de ensayo como al sujeto equivalente. El especialista en la técnica reconocerá que una manera de disminuir la variabilidad es dosificar conjuntamente el compuesto de la invención junto con atazanavir.

30 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un programa de dosificación apropiado, es suficiente para tratar (de forma terapéutica o de forma profiláctica) el trastorno al que se dirige. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para disminuir o mitigar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, evitar el avance del trastorno que está tratando, provocar la regresión de trastorno que se está tratando o potenciar o mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Preferiblemente, el compuesto está presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 50% en peso, más preferiblemente del 1 al 30% en peso, mucho más preferiblemente del 5 al 20% en peso.

40 La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. El área superficial corporal se puede determinar de forma aproximada a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

45 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede variar de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, el intervalo es de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg o mucho más específicamente de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 450 mg. El tratamiento se administra típicamente de una a dos veces al día. Las dosis eficaces también variarán, como se reconoce por los especialistas en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el género, la edad y el estado general de salud del paciente, el uso de excipiente, 50 la posibilidad de uso junto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico a cargo del caso. Por ejemplo, se puede determinar la guía para seleccionar una dosis eficaz por referencia a la información de prescripción para atazanavir.

55 Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es entre aproximadamente el 20% y el 100% de la dosificación utilizada normalmente en un programa de monoterapia usando solamente ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, 60 Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

Tratamiento

65 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas Ia o Ib útil para tratar infección por VIH en un paciente que lo necesita que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib.

ES 2 356 334 T3

Los usos descritos en la presente memoria también incluyen aquellos en los que el paciente se identifica como necesitado de un tratamiento indicado particular. La identificación de un paciente que necesita un tratamiento de este tipo puede ser a juicio de un paciente o un profesional de asistencia sanitaria y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un método de ensayo o diagnóstico).

En otra realización, cualquiera de los usos anteriores de tratamiento comprende la etapa adicional de co-administrar a dicho paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede realizar de cualquier segundo agente terapéutico que se conoce que es útil para la co-administración con atazanavir. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se tiene que tratar. Son ejemplos de segundos agentes terapéuticos que se pueden emplear en los métodos de esta invención los indicados anteriormente para usar en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen co-administrar un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y un segundo inhibidor de proteasa de VIH (por ejemplo, amprenavir, fosamprenavir, tipranavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, darunavir o nelfinavir), un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (“NNRTI”) (por ejemplo, etravirina, delavirdina, efavirenz, nevirapina o rilpivirina), un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido (“NRTI”) (por ejemplo, zidovudina, lamivudina, emtricitabina, zidovudina, tenofovir disoproxil fumarato, didanosina, estavudina, abacavir, racivir, amdoxovir, apricitabine, o elvucitabina), un inhibidor de entrada viral (por ejemplo, enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc, PRO 140 o TNX-355), un inhibidor de integrasa (por ejemplo, raltegravir o elvitegravir), un agente anti-retroviral basado en sistema inmune (por ejemplo, immunitin, proleukin, remune, BAY 50-4798 o IR103), un inhibidor de maduración viral (por ejemplo, bevirimat), un inhibidor celular (por ejemplo, droxia o hidroxiurea) o combinaciones de dos o más de los anteriores.

En una realización más específica, las terapias de combinación de esta invención incluyen co-administrar un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y un segundo agente terapéutico seleccionado de ritonavir, efavirenz, didanosina, tenofovir disoproxil, mesilato de nelfinavir, amprenavir, raltegravir, saquinavir, lopinavir, nevirapina, emtricitabina, abacavir, lamivudina, zidovudina, maraviroc, estavudina, darunavir, fosamprenavir, vicriviroc, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos para tratar infección por VIH en un paciente que lo necesite.

En una realización incluso más específica, el segundo agente terapéutico se selecciona de ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos. En otra realización específica, el uso comprende co-administrar un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y dos o tres de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo. En una realización incluso más específica, el uso comprende co-administrar un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib y dos de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo.

La expresión “co-administrado” como se usa en la presente memoria significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación separadas múltiples. Alternativamente, el agente adicional se puede administrar antes de, junto con o después de la administración de un compuesto de esta invención. En un tratamiento de terapia de combinación de este tipo, tanto los compuestos de esta invención y el segundo o los segundos agentes terapéuticos se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención que comprende tanto un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico a un paciente no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho paciente en otro momento durante el curso de un tratamiento.

Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien por los especialistas en la técnica y se pueden encontrar guías para la dosificación en patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en la presente memoria así como en Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro del conocimiento del especialista en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del segundo agente terapéutico.

En pacientes nuevos al tratamiento, la dosis recomendada de Reyataz® (sulfato de atazanavir) para el tratamiento de infección por VIH-1 es 400 mg una vez al día con alimento. Cuando se co-administra con tenofovir, la dosis recomendada es 300 mg de Reyataz y 100 mg de ritonavir. En pacientes experimentados al tratamiento, la dosis recomendada de Reyataz para el tratamiento de infección por VIH-1 es 300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día con alimento. Basándose en los datos de animales que se describen en la presente memoria, se espera que determinados compuestos de esta invención, después de una dosis diaria única en el intervalo de 325 mg a 450 mg, tengan la ventaja en seres humanos de conseguir una C_{\min} y/o AUC que sea comparable con la C_{\min} y/o AUC conseguida con una dosis de 300 mg de atazanavir reforzada con 100 mg de ritonavir. En consecuencia, una realización de esta invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de infección por VIH administrando a un sujeto que lo necesite una composición que comprende un compuesto de esta invención a una dosis diaria única en el intervalo de 325 mg a 450 mg. En una realización, tal composición se administra sin co-administración de ritonavir.

ES 2 356 334 T3

Otra realización se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de infección por VIH administrando una composición que comprende un compuesto de esta invención a una dosis diaria única en el intervalo de 250 mg a 400 mg.

5 En una realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es inferior de lo que sería su cantidad eficaz cuando el compuesto de esta invención no se administra. De este modo se pueden minimizar efectos secundarios no deseados asociados a dosis elevadas de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación protocolos de dosificación mejorados y/o coste del fármaco disminuido) serán evidentes para los especialistas en la técnica.

10 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula Ia o Ib solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos que se han descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento como una composición única o como formas de dosificación separadas para el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma que se ha indicado anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib para usar en el tratamiento o la prevención de un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma de la misma que se ha descrito en la presente memoria. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención se pueden usar en medicina, tal como en terapia. En cualquiera de estos usos, el compuesto se administra preferiblemente sin co-administración de ritonavir.

Métodos y Kits de diagnóstico

25 Los compuestos y las composiciones de esta invención también son útiles como reactivos en métodos para determinar la concentración de atazanavir en solución o muestra biológica tal como plasma, examinar el metabolismo de atazanavir y otros estudios analíticos.

30 Pueden también proporcionarse kits para usar para tratar infección por VIH. Estos kits pueden comprender (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Ia o Ib o una sal de los mismos, donde dicha composición farmacéutica está en un recipiente; y (b) instrucciones que describen un método para usar la composición farmacéutica para tratar infección por VIH.

35 El recipiente puede ser cualquier depósito u otro aparato precintado o que se puede precintarse que pueda alojar dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos de sujeción divididos o de multicámara, donde cada división o cámara comprende una dosis única de dicha composición, un paquete de plata dividido en el que cada división comprende una dosis única de dicha composición o un dispensador que dispense dosis únicas de dicha composición. El recipiente puede estar en cualquier conformación o forma convencional como se conoce en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, un frasco o bote de vidrio o plástico, una bolsa que se puede volver a precintarse (por ejemplo, para alojar un "relleno" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente) o un envase de blíster con dosis individuales para extraer por compresión del envase de acuerdo con un protocolo terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, una caja de cartón convencional no se usaría generalmente para alojar una suspensión líquida. Es factible que más de un recipiente se pueden usar juntos en un paquete único para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que a su vez está contenido en una caja. En una realización, el recipiente es un envase de blíster.

45 Los kits también pueden comprender un dispositivo para administrar o para medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Tal dispositivo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringa, cuchara, bomba o un depósito con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o suministro apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

50 En cierta realización, los kits pueden comprender en un depósito separado o recipiente una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los que se han enumerado anteriormente para usar para la co-administración con un compuesto de esta invención.

55 La invención que se describe ahora de forma general, se comprenderá de manera más sencilla tomando como referencia los siguientes ejemplos que incluyen solamente con propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

Ejemplos

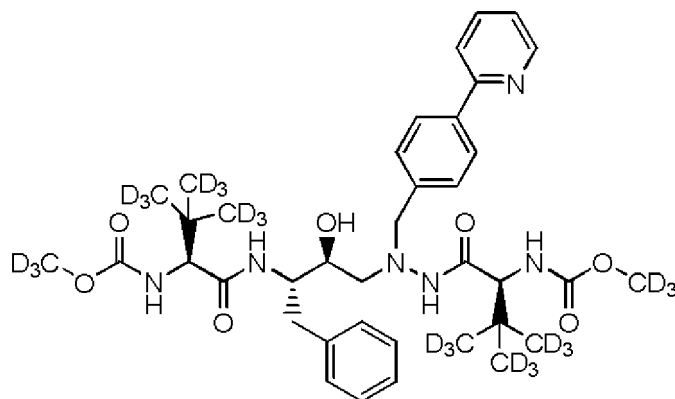
Ejemplo 1

5 *Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 122)*

10

15

20



Compuesto 122

25

El Compuesto 122 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente. Los detalles de cada etapa de la síntesis se indican a continuación y se hace referencia a ellos como Método General A.

30

Síntesis de 2-(4-(piridin-2-il)bencilideno)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (XII, Y^{1a} = H). Una mezcla de 4-(piridin-2-il)benzaldehído X (17,7 g, 96,6 mmol) y carbazato de tert-butilo (12,2 g, 92,3 mmol) en etanol (125 ml) se mantuvo a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas (h). La mezcla de reacción se enfrió a 40°C y se añadió hielo (60 g). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos (min). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío (60°C) para dar el producto XII, donde Y^{1a} = H (25,0 g, 91,1%).

35

Síntesis de 2-(4-(piridin-2-il)bencil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (XIII, Y^{1a} = Y^{1b} = H). Una solución de XII, Y^{1a} = H (23,15 g, 77,85 mmol) en metanol (350 ml) se trató con paladio al 20% sobre carbono activado (2,3 g, húmedo al 50%) y se hidrogenó a 68,95 kPa (10 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con metanol y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se recrystalizó en heptano y se secó en una estufa de vacío (40°C) para dar XIII, donde Y^{1a} = Y^{1b} = H (22,48 g, 96,5%).

40

45

Síntesis de 2-((2S,3S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (XV, Y^{1a} = Y^{1b} = H). Una mezcla de (S)-1-((R)-oxiran-2-il)-2-feniletilcarbamato de tert-butilo XIV (1,18 g, 4,48 mmol), XIII, Y^{1a} = Y^{1b} = H (1,23 g, 4,11 mmol) e isopropanol (15 ml) se mantuvo a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (100 g) con 8:2 de diclorometano/acetato de etilo para dar el producto XV, donde Y^{1a} = Y^{1b} = H (1,74 g, 75%).

50

Síntesis de (2S,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1-(4-(piridin-2-il)bencil)hidrazinil)butan-2-ol (XVI, Y^{1a} = Y^{1b} = H). Una solución de XV, Y^{1a} = Y^{1b} = H (2,84 g, 5,05 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se trató con HCl 4 N en dioxano (60 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió suficiente cantidad de metanol para disolver el precipitado formado y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el residuo se secó en una estufa de vacío (60°C) para dar XVI, donde Y^{1a} = Y^{1b} = H (3,27 g, 5,05 mmol asumiendo una conversión completa) en forma de una sal clorhidrato múltiple.

55

60

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (122). Una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico XVII-d₁₂ (R^{1a} = R^{1b} = CD₃, R² = R³ = C(CD₃)₃; 0,90 g, 4,44 mmol; preparada de acuerdo con el Esquema 5 y el Ejemplo 13) y tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU) (1,32 g, 4,44 mmol) en diclorometano (40 ml) se trató con diisopropiletilamina (1,16 g, 8,88 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. Esta solución se añadió a una suspensión enfriada con hielo de XVI, Y^{1a} = Y^{1b} = H, clorhidrato (1,15 g, 1,78 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (140 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (120 g) con etanol al 2% en 1:1 heptano/acetato de etilo (4,5 l). El disolvente se retiró de las fracciones puras y el residuo (0,57 g) se recogió en acetato de etilo (10 ml), se agitó a 60°C durante 20 min y se diluyó con MTBE (60 ml).

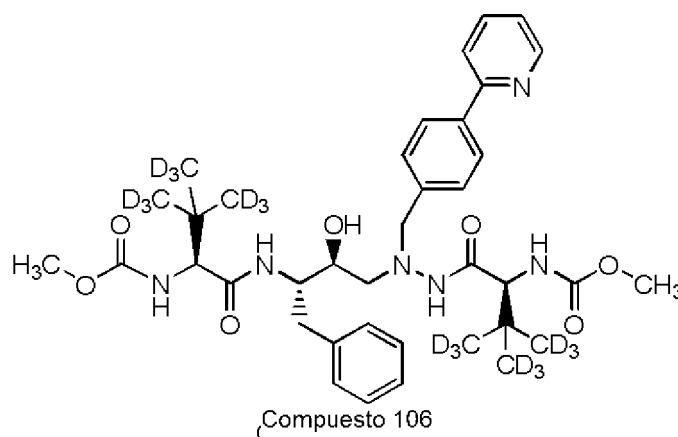
65

ES 2 356 334 T3

Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MTBE y se secó en una estufa de vacío (55°C) para dar el Compuesto 122 (0,40 g). Las fracciones menos puras que se produjeron como resultado de la cromatografía dieron 0,57 g más de material impuro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (d, 1H), 2,87-2,95 (m, 3H), 3,57 (d, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,91-4,08 (m, 3H), 4,81 (s a, 1H), 5,15-5,30 (m, 2H), 6,38-6,43 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente Acetonitrilo al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a Acetonitrilo al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,22 min. MS (M+H⁺): 729,6.

Ejemplo 2

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazetetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto 106)

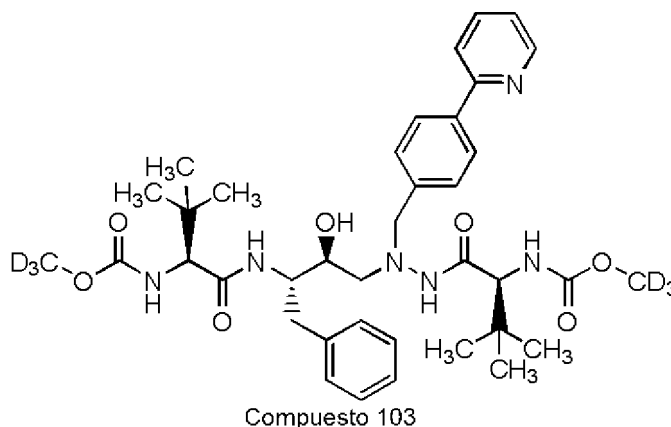


El Compuesto 106 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente.

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazetetradecanodioato de 1,14-dimetilo (106). El Compuesto 106 se preparó por el Método General A anterior a partir de (2S,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1-(4-(piridin-2-il)encil)hidrazinil)butan-2-ol (XVI, Y^{1a} = Y^{1b} = H, clorhidrato) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico-d₉ (XVII-d₉, R^{1a} = R^{1b} = CH₃, R² = R³ = C(CD₃)₃); preparado de acuerdo con el Esquema 5). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (d, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,93 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 3,91-4,08 (m, 3H), 4,81 (s a, 1H), 5,15-5,32 (m, 2H), 6,36-6,45 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,23 min. MS (M+H⁺): 723,6.

Ejemplo Comparativo 3

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazetetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 103)



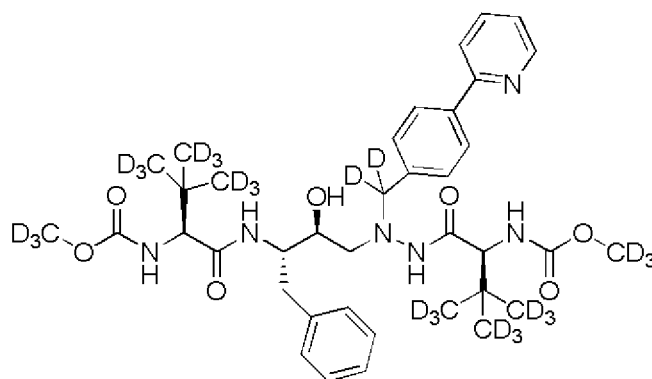
ES 2 356 334 T3

El Compuesto 103 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente.

5 *Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazetatradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (103)*. El Compuesto 103 se preparó por el Método General A, a partir de (2S,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1-(4-(piridin-2-il)bencil)hidrazinil)butan-2-ol (XVI, Y^{1a} = Y^{1b} = H, clorhidrato) y el compuesto conocido ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico-d₃ (XVII-d₃, R^{1a} = R^{1b} = CH₃, R² = R³ = C(CD₃)₃) (Zhang, Huiping *et al.*, Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 2005, 48(14), 1041-1047). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 2,52 (d, 1H), 2,82-2,95 (m, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,91-4,08 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 5,15-5,32 (m, 2H), 6,35-6,45 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,24 min. MS (M+H⁺): 7,11,3.

15 Ejemplo 4

20 *Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil-d₂]-2,5,6,10,13-pentaazetatradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 131)*



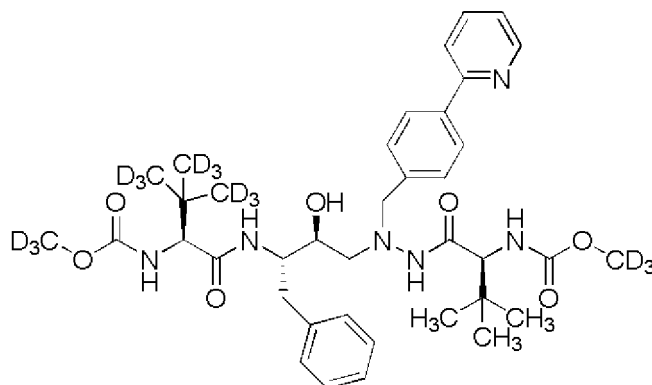
35
40
45
50
55
60
65
Compuesto 131

El Compuesto 131 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente. Se usaron en esta síntesis gas deuterio (Cambridge Isotopes, 99,8% atómico D), MeOD (Aldrich, 99,5% atómico D), iPrOD (Aldrich, 98% atómico D) y cloruro de deuterio (Aldrich, 99% atómico D). El aldehído deuterado X se preparó de acuerdo con el Esquema 2b usando LiAlD₄ (Cambridge Isotopes, 98% atómico D). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,71 (dd, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,77 (d, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,19-5,29 (m, 2H), 6,40-6,47 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,69 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,22 min; pureza: 99,2%. MS (M+H⁺): 731,7.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 5

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-*d*₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-*d*₃) (Compuesto 120)

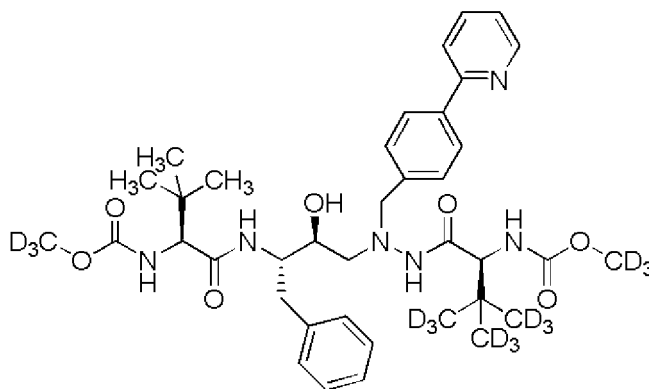


Compuesto 120

El Compuesto 120 se preparó de acuerdo con el Esquema 1b, mostrado anteriormente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (s, 9H), 2,72 (dd, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,78 (d, 1H), 3,92-4,09 (m, 3H), 4,88 (s, 1H), 5,28 (dd, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,42 (d, 2H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,23 min; pureza: 99,6%. MS (M+H⁺): 720,6.

Ejemplo Comparativo 6

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-[(1,1-dimetiletil)-*d*₉]-12-(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-*d*₃) (Compuesto 121)



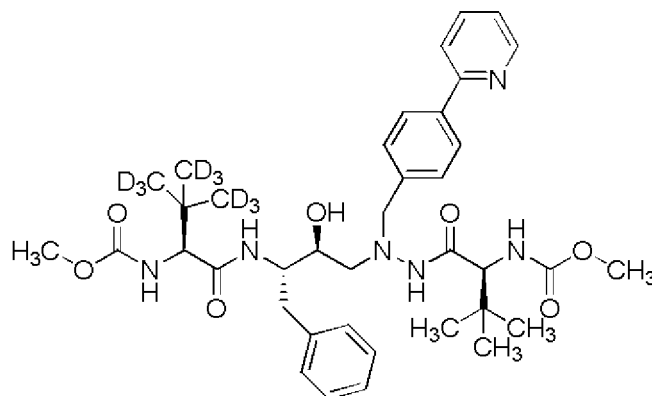
Compuesto 121

El Compuesto 121 se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (s, 9H), 2,72 (dd, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,92-4,09 (m, 3H), 4,89 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,42 (d, 2H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,22 min; pureza: 99,4%. MS (M+H⁺): 720,6.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 7

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto 104)

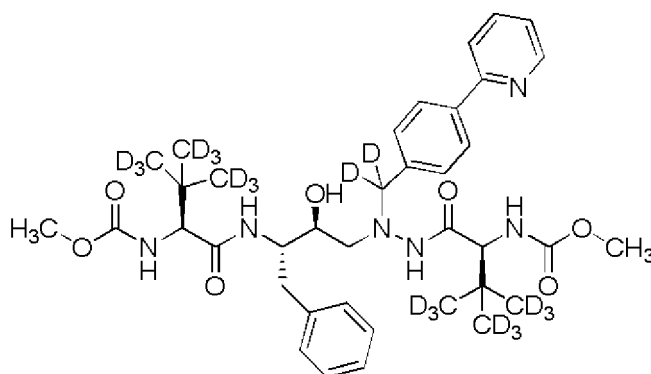


Compuesto 104

El Compuesto 104 se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (s, 9H), 2,70 (dd, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,59-3,66 (m, 8H), 3,78 (d, 1H), 3,92-4,09 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 5,27 (dd, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,42 (d, 2H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,69 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,23 min; pureza: 99,8%. MS (M+H⁺): 714,6.

Ejemplo 8

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3,12-bis[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil-d₂]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto 113)



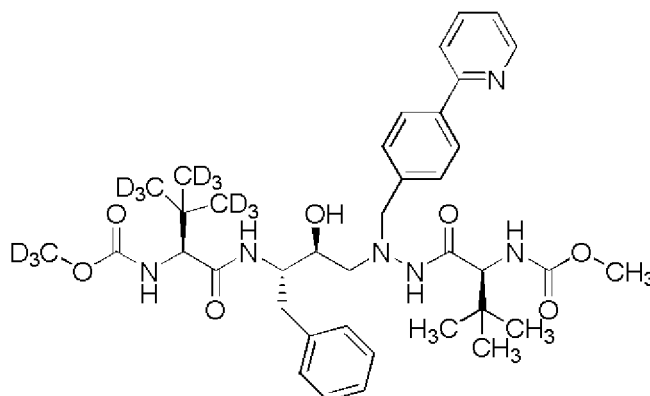
Compuesto 113

El Compuesto 113 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente. Se usaron en esta síntesis gas deuterio (Cambridge Isotopes, 99,8% atómico D), MeOD (Aldrich, 99,5% atómico D), iPrOD (Aldrich, 98% atómico D) y cloruro de deuterio (Aldrich, 99% atómico D). El aldehído deuterado X se preparó de acuerdo con el Esquema 2b usando LiAlD₄ (Cambridge Isotopes, 98% atómico D). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (dd, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,18-5,32 (m, 2H), 6,40-6,45 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,61-7,80 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,69 (d, 1H). HPLC (método: columna C18-RP de 20 mm - método de gradiente ACN al 2-95% + ácido fórmico al 0,1% en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN al 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,25 min; pureza: 99,4%. MS (M+H⁺): 725,4.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 9

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-*d*₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1-metil-14-(metil-*d*₃) (Compuesto 114)

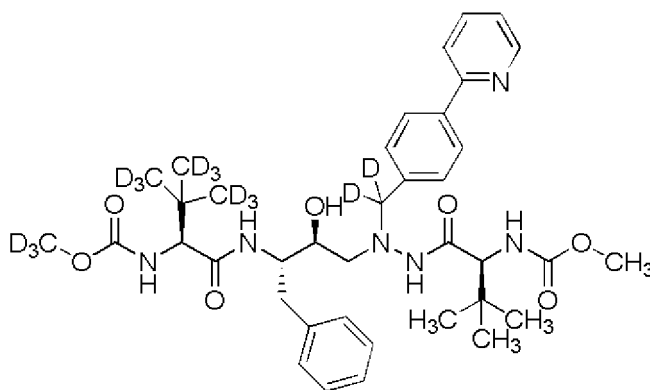


Compuesto 114

El Compuesto 114 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente. Se usó Pd(OH)₂ en lugar de Pd/C para la conversión de XXXII en XXXIII. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (s, 9H), 2,70 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,59-3,63 (m, 5H), 3,78 (d, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H), 4,84 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 717,4.

Ejemplo 10

Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-*d*₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-*d*₂-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1-metil-14-(metil-*d*₃) (Compuesto 123)



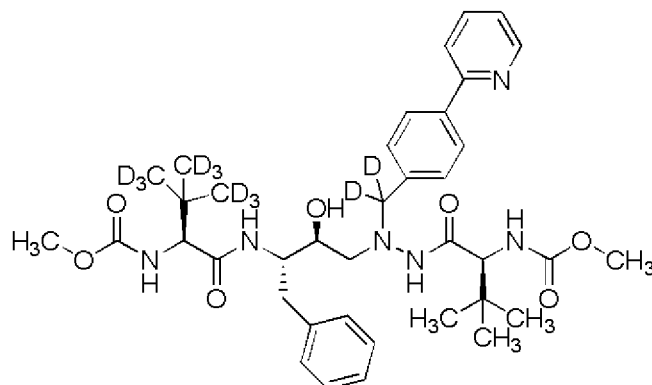
Compuesto 123

El Compuesto 123 se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. Se usaron en esta síntesis gas deuterio (Med-Tech, 98% atómico D), EtOD (Aldrich, 99,5% atómico D), MeOD (Aldrich, 99,5% atómico D), iPROD (CDN, 99,1% atómico D) y cloruro de deuterio (Aldrich, 99% atómico D). Se usó Pd(OH)₂ en lugar de Pd/C para la conversión de XXXII en XXXIII. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 9H), 2,72 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,56-3,63 (m, 5H), 3,77 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 719,5.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 11

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil-d₂]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto 111)

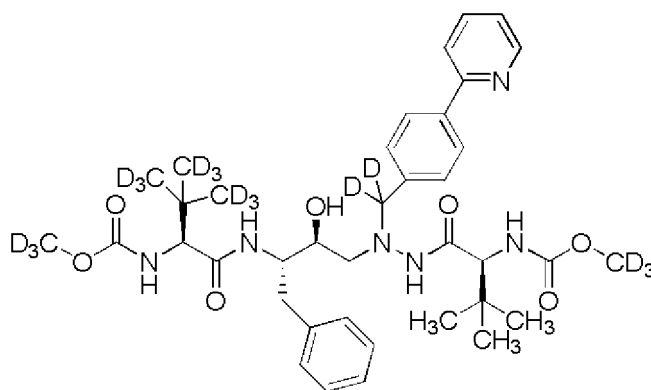


Compuesto 111

El Compuesto 111 se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. Se usaron en esta síntesis gas deuterio (Med-Tech, 98% atómico D), EtOD (Aldrich, 99,5% atómico D), MeOD (Aldrich, 99,5% atómico D), iPrOD (CDN, 99,1% atómico D) y cloruro de deuterio (Aldrich, 99% atómico D). Se usó Pd(OH)₂ en lugar de Pd/C para la conversión de XXXII en XXXIII. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 9H), 2,74 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,58-3,66 (m, 8H), 3,77 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,30 (dd, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,41 (d, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 716,5.

Ejemplo 12

Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-[(1,1-dimetiletil)-d₉]-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil-d₂]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 129)



Compuesto 129

El Compuesto 129 se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. Se usaron en esta síntesis gas deuterio (Med-Tech, 98% atómico D), EtOD (Aldrich, 99,5% atómico D), MeOD (Aldrich, 99,5% atómico D), iPrOD (CDN, 99,1% atómico D) y cloruro de deuterio (Aldrich, 99% atómico D). Se usó Pd(OH)₂ en lugar de Pd/C para la conversión de XXXII en XXXIII. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 9H), 2,71 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,19-5,21 (m, 2H), 6,40-6,47 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 6H, parcialmente oscurecido con CDCl₃), 7,42 (d, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,69 (d, 1H). MS (M+H⁺): 722,5.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 13

Síntesis de ácido (S)-2-(d₃-metoxi-carbonilamino)-3,3-d₉-dimetilbutanoico (XVII-d₁₂)

5 El Intermedio XVII-d₁₂ ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CD_3$) se preparó de acuerdo con el Esquema 5, mostrado anteriormente. Los detalles de la síntesis se muestran a continuación.

10 *Síntesis de d₉-pivalaldehído (XXII, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$)*. En un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 3 l, equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo, embudo de adición y termómetro, se pusieron unos pequeños cristales de yodo y después limaduras de magnesio (24,7 g, 1,029 mol). El fondo del matraz se calentó con una pistola de calor hasta que el yodo comenzó a vaporizar y después se dejó enfriar mientras se ponía una solución de cloruro de t-butilo-d₉ (100,0 g, 1,029 mol, Cambridge Isotopes, 99% atómico D) en éter anhidro en el embudo de adición. Al magnesio seco se le añadió directamente una solución de cloruro de t-butilo-d₉ en éter (3-5 ml). Se añadieron más cantidad de éter anhidro (1 l) y unos pequeños cristales de yodo y la mezcla resultante se calentó durante 0,5 h para iniciar la reacción. El resto de la solución de cloruro de t-butilo-d₉ en éter se añadió con agitación a una velocidad no más rápida que una gota por segundo. La mezcla se dejó a la temperatura de reflujo durante la adición del haluro-éter y no se aplicó refrigeración externa. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante varias horas hasta que desapareció casi todo el magnesio. La mezcla se enfrió a -20°C y se añadió una solución de DMF anhidra (73,0 g, 1,0 mol) en éter (100 ml) durante un periodo de 35 min a tal velocidad que la temperatura de la reacción no superó -15°C. Después, se añadió rápidamente una segunda solución de DMF anhidra (73,0 g, 1,0 mol) a -8°C. Después de 5 min más, se añadió hidroquinona (0,5 g), la agitación se interrumpió, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 5°C y se añadió en porciones HCl acuoso 4 M (600 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se filtraron. El filtrado se sometió a destilación fraccionada a presión atmosférica de nitrógeno para retirar la mayor parte del éter. El residuo se transfirió a un matraz pequeño y la destilación fraccionada se continuó para recoger el compuesto deseado XXII ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (39,5 g, rendimiento del 40%) en forma de un aceite incoloro a 65-75°C. El Compuesto XXII ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) se almacenó en una atmósfera de nitrógeno en el congelador.

30 *Síntesis de (R)-2-((S)-1-ciano-2,2-d₉-dimetilpropilamino)-2-fenilacetamida (XXIIa, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$)*. A una suspensión agitada de (R)-fenilglicina amida (60,7 g, 400 mmol) en agua (400 ml) se le añadió el Compuesto XXII ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (39,5 g, 415 mmol) a temperatura ambiente (ta). Simultáneamente, se añadieron una solución acuosa al 30% de NaCN (68,8 g, 420 mmol) y ácido acético glacial (25,4 g, 423 mmol) durante 30 min, por lo que la temperatura de la reacción aumentó hasta alcanzar 34°C. La mezcla se agitó durante 2 h a 30°C, seguido de agitación 70°C durante 20 h. Después de enfriar a 30°C, el producto se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua (500 ml) y se secó al vacío a 50°C para producir el compuesto deseado XXIIa ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (90,0 g, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color castaño con $[\alpha]_D = -298^\circ$ ($c = 1,0, CHCl_3$).

40 *Síntesis de (S)-2-((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-3,3-d₉-dimetilbutanamida (XXIIb, $R^{2/3} = C(CD_3)_3$)*. Una solución del compuesto XXIIa ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (64,2 g, 252,4 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió a ácido sulfúrico concentrado (al 96%, 350 ml) a 15-20°C a través de un embudo de adición con refrigeración mediante un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y se neutralizó cuidadosamente con una solución de NH₄OH a pH = 9. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto deseado XXIIb ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (55,0 g, rendimiento del 80%) en forma de una espuma de color amarillo con $[\alpha]_D = -140^\circ$ ($c = 1,0, CHCl_3$).

50 *Síntesis de (S)-2-amino-3,3-d₉-dimetilbutanamida (XXIIc, $R^{2/3} = C(CD_3)_3$)*. Una mezcla del compuesto XXIIb ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (77,0 g, 282,7 mmol), Pd al 10%/C (~50% de agua, 20 g) y ácido acético (50 ml) en etanol (1,2 l) se sometió a hidrogenación a 206,84 kPa (30 psi) a ta durante varios días hasta que el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Después de concentrar el filtrado al vacío, el residuo se diluyó con agua (1 l) y se basificó con una solución 1 M de NaOH a pH = 9. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa acuosa se concentró al vacío hasta alcanzar la mitad de su volumen, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con THF. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se retiró con tolueno para retirar el agua restante, seguido de trituración con diclorometano para producir el compuesto deseado XXIIc ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (38,0 g, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color blanco.

60 *Síntesis de clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3,3-d₉-dimetilbutanoico (XXV, $R^{2/3} = C(CD_3)_3$)*. Una mezcla del compuesto XXIIc ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (31,0 g, 222,6 mmol) en una solución acuosa 6 M de HCl (1,5 l) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El sólido se disolvió de nuevo en agua (500 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml) para retirar las impurezas de la etapa anterior. Después, la capa acuosa se concentró al vacío, se retiró con tolueno y se secó al vacío a 50°C para producir la sal HCl del compuesto deseado clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico-d₉ (XXV, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (33,6 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.

ES 2 356 334 T3

5 *Síntesis de ácido (S)-2-(d₃-metoxicarbonilamino)-3,3-d₉-dimetilbutanoico (XVII-d₁₂)*. A una solución del compuesto XXV ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (4,42 g, 25,0 mmol) en una mezcla de dioxano (12,5 ml) y una solución 2 M de NaOH (60 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo-d₃ (5,0 g, 50,0 mmol, Cambridge Isotopes, 99% atómico D), manteniendo la temperatura interna por debajo de 50°C. La mezcla resultante se calentó a 60°C, se agitó durante una noche y después se enfrió a ta. La mezcla se lavó con diclorometano y la capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto deseado ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico-d₁₂ (XVII-d₁₂) (3,8 g) en forma de un aceite de color amarillo.

10 Ejemplo 14

Síntesis de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-d₉-dimetilbutanoico (XVII-d₉)

15 El Intermedio XVII-d₉ ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CH_3$) se preparó siguiendo el Esquema 5 y el método descrito anteriormente para la síntesis de XVII-d₁₂, sustituyendo cloroformiato de metilo-d₃ por cloroformiato de metilo en la etapa final.

20 Ejemplo 15

Ácido (S)-2-(d₃-metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (XVII-d₃)

25 El Intermedio XVII-d₃ ($R^2 = R^3 = C(CH_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CD_3$) se conoce en la bibliografía (Zhang, H *et al.*, J Label Comp Radiopharm 2005, 48(14):1041-1047) y se preparó a partir de cloroformiato de metilo-d₃ (Cambridge Isotopes, 99% atómico D).

30 Ejemplo 16

Evaluación de la Estabilidad Metabólica

35 Se han descrito previamente algunos de los estudios de metabolismo hepático *in vitro* en las siguientes referencias: Obach, RS, Drug Metab Disp, 1999, 27:1350; Houston, JB *et al.*, Drug Metab Rev, 1997, 29:891; Houston, JB, Biochem Pharmacol, 1994, 47:1469; Iwatsubo, T *et al.*, Pharmacol Ther, 1997, 73:147; y Lave, T, *et al.*, Pharm Res, 1997, 14:152.

40 *Ensayo Microsomal*. Se obtuvieron microsomas de hígado humano (20 mg/ml, combinación de 50 individuos) de Xenotech LLC (Lenexa, KS). Las mezclas de incubación se prepararon de la forma siguiente. Se prepararon soluciones madre (10 mM) de soluciones de los Compuestos de ensayo 103, 106, 122 y de atazanavir en DMSO. Las soluciones madre 10 mM se diluyeron hasta 1 mM en acetonitrilo (ACN). Los microsomas de hígado 20 mg/ml se diluyeron hasta 0,625 mg/ml en tampón fosfato potásico 0,1 M a pH 7,4, que contenía MgCl₂ 3 mM. Se añadió compuesto de ensayo 1 mM a los microsomas diluidos para obtener una mezcla que contenía compuesto de ensayo 1,25 μM. Las mezclas de microsomas-compuesto de ensayo se añadieron a pocillos de una placa de polipropileno de pocillos profundos de 96 pocillos de 2 ml por triplicado. La placa se calentó a 37°C antes del inicio de las reacciones por adición de NADPH precalentado en tampón fosfato potásico 0,1 M a pH 7,4, que contenía MgCl₂ 3 mM. La composición de la mezcla de reacción final contenía:

50	Microsomas de hígado	0,5 mg/ml
	NADPH	2 mM
	Fosfato potásico a pH 7,4	100 mM
55	Cloruro de magnesio	3 mM
	Compuesto de ensayo	1,0 μM

60 Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C, se retiraron alícuotas de 50 μl a los 0, 3, 7, 12, 20 y 30 minutos y se añadieron a placas de pocillos poco profundos de 96 pocillos que contenían 50 μl de ACN helado con un patrón interno para detener las reacciones. Las placas se guardaron a -20°C durante 30 minutos, después de los cuales se añadieron 100 μl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para sedimentar las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfirieron a otra placa de 96 pocillos y se analizaron para determinar las cantidades de precursor restante mediante LC-MS/MS usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API 4000.

ES 2 356 334 T3

Los $t_{1/2}$ *in vitro* para los compuestos de ensayo se calcularon a partir de la pendiente de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente a la relación de tiempo de incubación usando la fórmula: $t_{1/2}$ *in vitro* = 0,693/k, en la que k = -[pendiente de la regresión lineal de % de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación]. El análisis de datos se realizó usando Microsoft Excel Software.

Los resultados se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 2 a continuación.

TABLA 2

Estabilidad de los Compuestos Ensayados en Microsomas de Hígado Humano

Compuesto	T_{1/2} ± DT
103	20,19 ± 4,22
106	26,13 ± 0,99
122	35,39 ± 1,68
atazanavir	18,63 ± 2,99

Bajo las condiciones de ensayo todos los Compuestos ensayados 103, 106 y 122 demostraron una vida media aumentada en comparación con atazanavir. Los compuestos 106 y 122 mostraron la mayor diferenciación en comparación con atazanavir, demostrando un aumento de la vida media de aproximadamente el 40% y el 67%, respectivamente.

El ensayo descrito anteriormente se repitió usando atazanavir y los Compuestos 103, 104, 106, 111, 114, 120, 121, 122, 123 y 131. Los resultados se muestran en las Figuras 2 y 3 y en la Tabla 3 a continuación:

TABLA 3

Estabilidad de los Compuestos Ensayados en Microsomas de Hígado Humano

Compuesto	t_{1/2} (min) Medio ± DT (n=3)	% de cambio en t_{1/2}
atazanavir	18,8 ± 0,6	-
106	25,6 ± 0,6	+36
103	17,2 ± 0,9	-9
122	28,3 ± 0,3	+51
120	26,9 ± 1,4	+43
121	18,8 ± 1,5	-
131	30,9 ± 1,4	+64
104	23,3 ± 0,4	+24
114	31,5 ± 0,8	+68
123	23,9 ± 0,8	+27
111	23,9 ± 0,3	+27

Bajo las condiciones de ensayo, los compuestos 104, 106, 111, 114, 120, 122, 123 y 131 demostraron todos una vida media aumentada de = 24% en comparación con atazanavir.

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 17

Propiedades farmacocinéticas

5 Se ensayaron las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la invención tanto en ratas como en chimpan-
cés usando una dosificación tanto oral como intravenosa.

10 *Farmacocinética en ratas.* Se disolvieron Compuesto 122 y atazanavir en una solución de glucosa al 5% con DMI al
10%, EtOH al 15% y PG al 35%, respectivamente, hasta 2 mg/ml. Después, se preparó la dosis combinada por mezcla
de ambas a 1:1 para dar un concentración final de 1 mg/ml para cada compuesto (pH = 5-6) para la administración por
vía intravenosa y oral.

15 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (peso corporal: de 170 g a 235 g) en este estudio. Se administraron a las
ratas dosis por vía oral o por vía intravenosa de Compuesto 122 (2 mg/kg), atazanavir (2 mg/kg) o una combinación
1:1 de Compuesto 122 y atazanavir (1 mg/kg de cada). Se recogieron muestras de sangre (300 μ l) a través de la vena
retroorbital antes de la dosis y a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis. Las muestras
de sangre se colocaron en tubos Eppendorf heparinizados (evaporados) y después se centrifugaron a 8000 rpm durante
6 minutos. Se transfirieron alícuotas de 100 μ l de plasma a tubos Eppendorf limpios y se guardaron con la formulación
de dosis a -20°C hasta el bioanálisis. Para el bioanálisis, el plasma se descongeló y se le añadieron 20 μ l de metanol
20 y 500 μ l de una solución de patrón interno 50 ng/ml (quetiapina en metanol). La muestra se agitó vorticialmente, se
centrifugó a 15.000 rpm durante 5 minutos y el sobrenadante se transfirió a viales de automuestreo de vidrio.

25 Los análisis de muestras de plasma se realizaron usando un método de cromatografía líquida de alto rendimien-
to/espectrometría de masas (HPLC/MS/MS). El sistema de LC comprendía un cromatógrafo líquido Agilent (Agilent
Technologies Inc. USA) provisto de una bomba isocrática (serie 1100), un automuestreador (serie 1100) y un desgasifi-
cador (serie 1100). El análisis espectrométrico de masas se realizó usando un instrumento API3000 (triple-cuadrupolo)
de AB Inc (Canadá) con una interfaz ESI. La toma de datos y el sistema de control se generaron usando el programa
informático Analyst 1.4 de ABI Inc. Después de la coadministración intravenosa de Compuesto 122 y atazanavir, el
atazanavir desapareció más rápidamente de la sangre. La reducción acelerada del atazanavir en comparación con el
30 Compuesto 122 comenzó entre 1 y 2 horas después de la administración IV.

35 La vida media y la AUC después de la inyección intravenosa se muestran en la Tabla 4 a continuación. El Compues-
to 122 mostraba un aumento del 10,7% en la vida media y un aumento del 6,0% en la AUC después de la inyección
intravenosa.

TABLA 4

Vida media del Compuesto 122 frente a Atazanavir Después de la Dosificación Conjunta Intravenosa en Ratas

Compuesto	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng*h/ml)
Atazanavir	$0,23 \pm 0,01$	$475 \pm 15,9$
122	$0,25 \pm 0,02$	$503 \pm 25,1$

40 La coadministración oral del Compuesto 122 y atazanavir produjo una diferencia aún más pronunciada en la far-
macocinética entre los dos compuestos. Como se muestra en la Tabla 5, el Compuesto 122 demostró un aumento
significativo en la C_{max} en comparación con el atazanavir después de la oral dosificación conjunta. La C_{max} , la vida me-
dia y la AUC de los dos compuestos después de la administración oral conjunta se muestran en la tabla a continuación.
El Compuesto 122 mostraba un aumento en la vida media del 43%, un aumento en la C_{max} del 67% y un aumento en
la AUC del 81% en comparación con el atazanavir después de la dosificación oral conjunta de los dos compuestos en
ratas.

TABLA 5

*Vida media, C_{max} , C_{min} , y AUC del Compuesto 122 frente a Atazanavir Después de la Dosificación
Oral Conjunta en Ratas*

Compuesto	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng*h/ml)
Atazanavir	$0,32 \pm 0,06$	$109 \pm 67,2$	$86 \pm 51,2$
122	$0,46 \pm 0,16$	$183 \pm 113,2$	$156 \pm 70,6$

ES 2 356 334 T3

Farmacocinética en chimpancés. Procesamiento A: Se preparó una solución a 4 mg/ml de atazanavir y de cada uno de los Compuestos 114, 120 y 122 en DMI (dimetil isosorbida) al 10%, EtOH al 15%, PG al 35% PG en D5W. En concreto, para cada compuesto, se disolvieron 240 mg de compuesto en una solución compuesta por 6 ml de DMI, 9 ml de EtOH y 21 ml de PG. Una vez que el compuesto se había disuelto completamente, se añadieron 24 ml de D5W y se mezcló la solución. Esto dio como resultado 60 ml de una solución a 4 mg/ml para cada compuesto.

Después, se combinaron cincuenta y cinco ml de cada solución de fármaco y la mezcla se esterilizó por filtración usando un filtro de 0,2 μ m. Esto produjo 220 ml de una mezcla 1:1:1 de atazanavir:Compuesto 114:Compuesto 120:Compuesto 122. La concentración final de cada fármaco en la solución era de 1 mg/ml. Cada animal recibió 50 ml de esta solución por vía IV o PO.

Se usaron cuatro chimpancés (dos machos y dos hembras) en este estudio y se dejaron en ayunas durante una noche antes de la administración de la solución de compuesto. Los animales se sedaron con ketamina y/o telazol antes de la dosificación. La dosificación intravenosa se logró mediante una infusión IV durante 30 minutos.

Se recogieron aproximadamente 4,5 ml de sangre en tubos vacutainer con heparina sódica como anticoagulante a los 0 (antes de la infusión), 15 min, 29,5 min (inmediatamente antes del final de la infusión) y, después, a las 6, 15, 30 y 45 minutos y a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 horas después de que la infusión hubiera terminado. Se usó un procedimiento similar para recoger sangre después de la dosificación oral, tomándose muestras a los 0 (antes de la dosis), 15 y 30 minutos y a las 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis. Después de la recogida de muestras, los tubos vacutainer se agitaron a mano varias veces para asegurar una mezcla adecuada. Las muestras de sangre se colocaron inmediatamente en hielo húmedo y se centrifugaron antes de 1 hora desde el momento de recogida. Después de la centrifugación, el plasma resultante se almacenó congelado a -70°C hasta el análisis. Los resultados se resumen en las Figuras 4 y 5 y en las Tablas 6 y 7.

El porcentaje de aumento en la vida media de los compuestos de esta invención con respecto al atazanavir después de la administración intravenosa conjunta se muestra en la Tabla 6 a continuación. Los Compuestos 120, 122 y 114 tenían vidas medias significativamente mayores que el atazanavir cuando se dosificaban conjuntamente en chimpancés.

TABLA 6

Aumento en Porcentaje de la Vida Media Relativa con Respecto al Atazanavir Después de la Dosificación Intravenosa Conjunta en Chimpancés

Compuesto	Chimpancé hembra T1/2 % sobre Atazanavir	Chimpancé macho T1/2 % sobre Atazanavir
122	44%	60%
120	42%	58%
114	32%	46%

Las concentraciones en ng/ml de los compuestos 120, 122 y 114 detectados intactos en orina 24 horas después de la administración intravenosa u oral se resumen en la Tabla 7. La Tabla 7 también muestra la relación de cada compuesto ensayado de esta invención en comparación con el atazanavir. Había concentraciones mayores de los compuestos ensayados no metabolizados en la orina en comparación con el atazanavir, indicando una velocidad de metabolismo menor para los compuestos ensayados en comparación con el atazanavir.

ES 2 356 334 T3

TABLA 7

Mayores Concentraciones en Orina de Compuestos Ensayados en Comparación con el Atazanavir en Chimpancés Dosificados Conjuntamente

5

CHIMPANCÉ	Admin.	Compuesto ensayado				Relaciones		
		Atazanavir	122	120	114	122: Atazanavir	120: Atazanavir	114: Atazanavir
90A005	PO	516	1180	1110	963	2,29	2,15	1,87
A242E		569	1280	1230	1070	2,25	2,16	1,88
A207B	IV	2000	3130	3030	2750	1,57	1,52	1,38
A336C		1790	3250	3110	2820	1,82	1,74	1,58

10

15

20

25

Procesamiento B: Igual que el Procesamiento A, excepto por que la dosis eran 150 mg por vía oral de atazanavir o de cada compuesto 114 y 120 y el vehículo era etanol al 10%, polipropilglicol al 40% en ácido cítrico al 2,5 por ciento. La C_{max} , C_{min} , vida media, AUC y aclaramiento (CL, ml/minuto/kg) de los compuestos después de la coadministración por vía oral se muestran en las Tabla 8 y 9 a continuación y en las Figuras 4 y 5. Los Compuestos 114 y 120 tenían vidas medias, C_{max} , C_{min} y AUC significativamente mayores y tenían velocidades de aclaramiento menores que el atazanavir cuando se dosificaban conjuntamente en chimpancés.

TABLA 8

30

Procesamiento B: Diferencias de $T_{1/2}$, C_{max} , C_{min} , AUC y del Aclaramiento de Compuestos Ensayados Después de la Dosificación Oral Conjunta en Chimpancés

35

Compuesto	$T_{1/2}$	C_{max}	C_{min}	AUC ₀₋₁₂	CL
Atazanavir	4,1	2800	32	19560	96
120	6,5	3590	69	26930	65
114	6,2	3180	48	23890	73

40

45

Las concentraciones en ng/ml de los compuestos administrados detectados intactos en orina 24 horas después de la administración oral se resumen en la Tabla 9. Había concentraciones mayores de los compuestos 120 y 114 no metabolizados en la orina en comparación con el atazanavir, indicando una velocidad de metabolismo menor para los compuestos ensayados.

50

TABLA 9

Procesamiento B: Mayores Concentraciones en Orina de Compuestos Ensayados en Comparación con Atazanavir en Dosificaciones Conjuntas en Chimpancés

55

CHIMPANCÉS	Admin.	Compuesto ensayado			Relaciones	
		Atazanavir	120	114	120: Atazanavir	114: Atazanavir
91A005	PO	1640	2930	2530	1,79	1,54
96A021		3260	5030	4580	1,54	1,40

60

65

ES 2 356 334 T3

Ejemplo 18

Actividad antiviral de VIH

5 La actividad antiviral de VIH del compuesto de la presente invención se ensayó en células CEM-SS infectadas con VIH-1. Se pasaron células CEM-SS en matraces T-75 en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mM/l, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 flg/ml antes del uso en el ensayo antiviral. En el día anterior al ensayo, las células se dividieron 1:2 para asegurar que estuvieran en una fase de crecimiento exponencial en el momento de la infección. Se realizó una cuantificación de células totales y de viabilidad usando un hemocitómetro y exclusión del colorante azul de tripán. La viabilidad celular era mayor del 95% para las células que se iban a utilizar en el ensayo. Las células se resuspendieron a 5×10^4 células por ml en medio de cultivo de tejidos y se añadieron a las placas de microtitulación que contenían fármaco en un volumen de 50 μ l.

15 El virus usado para el ensayo era la cepa de virus linfotrópico VIH-1_{RF}. El virus se obtuvo del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program y se produjeron combinaciones de virus de reserva en células CEM-SS. Se extrajo del congelador una alícuota de virus titulado previamente (-80°C) y se dejó descongelar lentamente a temperatura ambiente en una cabina de seguridad biológica. El virus se resuspendió y se diluyó en medio de cultivo de tejidos de tal modo que la cantidad de virus añadida a cada pocillo en un volumen de 50 μ l era la cantidad determinada que producía del 85 al 95% de muerte celular a los 6 días post-infección.

20 Cada placa contiene pocillos de control de células (solo células), pocillos de control de virus (células más virus), pocillos de toxicidad de compuesto (células más compuesto solo), pocillos de control colorimétrico del compuesto (solo compuesto), así como pocillos experimentales (compuesto más células más virus). Las muestras se ensayaron por triplicado con once diluciones semilogarítmicas por compuesto partiendo de 0,1 μ M de compuesto. Se ensayaron los Compuestos 104, 120 y 122, así como atazanavir y AZT. Todos los compuestos se ensayaron también en presencia de glicoproteína ácida a₁ (AAGP) 2 mg/ml, albúmina de suero humano 10 mg/ml (HSA) o una combinación de AAGP más HAS.

30 Después de la incubación a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%, las placas de ensayo se tiñeron con el colorante de tetrazolio XTT (hidróxido de (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio). El XTT-tetrazolio se metabolizó por las enzimas mitocondriales de las células metabólicamente activas hasta un producto de formazano soluble, permitiendo un análisis cuantitativo rápido de la inhibición de la muerte celular inducida por VIH por las sustancias de ensayo anti-VIH. La solución de XTT se preparó diariamente como una reserva de 1 mg/ml en RPMI 1640. Se preparó una solución de metosulfato de fenazina (PMS) a 0,15 mg/ml en PBS y se almacenó en la oscuridad a -20°C. La reserva de XTT/PMS se preparó inmediatamente antes del uso por adición de 40 μ l de PMS por ml de solución de XTT. Se añadieron cincuenta microlitros de XTT/PMS a cada pocillo de la placa y la placa se reincubó durante 4 horas a 37°C. Las placas se sellaron con selladores de placas adhesivos y se agitaron suavemente o se invirtieron varias veces para mezclar el producto de formazano soluble y la placa se leyó espectrofotométricamente a 450/650 nm con un lector de placas Molecular Devices Vmax.

40 Se recogieron datos sin procesar a partir del programa informático Softmax Pro 4.6 y se importaron a una hoja de cálculo Microsoft Excel 2003 para el análisis mediante cálculos de ajuste de curvas lineal. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 10 a continuación.

TABLA 10

Actividad Antiviral de VIH en Células CEM/SS Infectadas con VIH-1

Compuesto	CEM-SS/VIH-1 _{RF} CE ₅₀ (nM)			
	Sin proteína de suero añadida	+ AAGP 0,5 mg/ml	+ HAS 10 mg/ml	+ AAGP + HSA
AZT	2	1	2	2
Atazanavir	1	4	4	8
104	<0,3	2	0,9	4
120	0,5	3	1	4
122	0,4	2	0,8	6

65 Los Compuestos 122 y 120 dieron valores de CE₅₀ de menos de 0,4 y 0,5 nM, respectivamente, en medio de cultivo de células y un aumento de 5 a 6 veces hasta 2 y 3 nM, respectivamente, en presencia de AAGP 0,5 mg/ml. El Compuesto 104 dio un valor de CE₅₀ de menos de 0,3 nM en medio de cultivo de células y un aumento de más de 7 veces hasta 2 nM en presencia de AAGP. En presencia de HSA 10 mg/ml, los Compuestos 104, 120 y 122 dieron valores de CE₅₀ de 0,8, 1 y 0,9 nM, respectivamente, que eran de dos a más de tres veces menos potentes que en medio

ES 2 356 334 T3

de cultivo de células solo. La actividad antiviral disminuyó de 8 a 15 veces para los compuestos 122 y 120 en presencia de AAGP más HSA con valores de CE_{50} de 6 y 4 nM, respectivamente. El Compuesto 104 dio un valor de CE_{50} de 4 nM en presencia de AAGP más HSA, que era más de 13 veces menos potente que en medio de cultivo de células solo. La presencia de AAGP, solo o junto con HSA, dio como resultado la unión de proteína y la pérdida de actividad antiviral más significativa para los Compuestos 104, 120 y 122. El efecto de cada una de estas proteínas del suero es similar al observado para atazanavir. Cada uno de los compuestos de esta invención ensayados en este ensayo eran al menos tan potentes como el atazanavir.

Sin ninguna descripción adicional, se piensa que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior y los ejemplos ilustrativos, puede preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los métodos que se reivindican. Debería entenderse que la discusión y los ejemplos anteriores presentan simplemente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

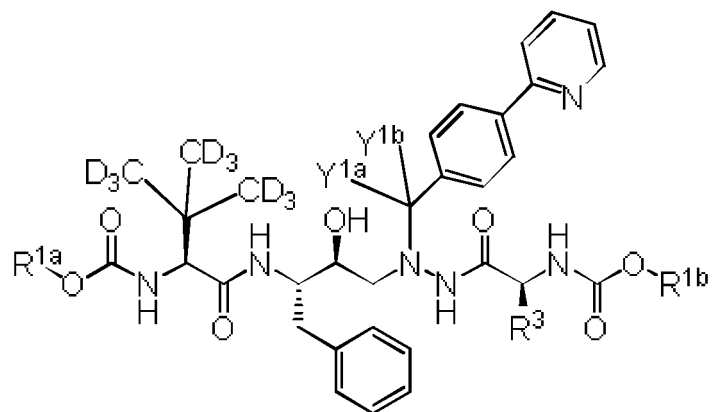
1. Un compuesto de la Fórmula Ib:

5

10

15

20



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

25

cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre -CD₃ y -CH₃;

R³ se selecciona entre -C(CD₃)₃ y -C(CH₃)₃; y

30

Y^{1a} e Y^{1b} son iguales y se seleccionan entre H y D.

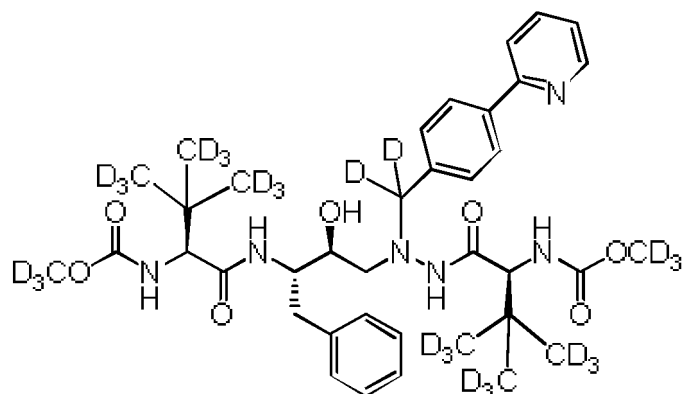
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre; Compuesto 131;

35

40

45

50

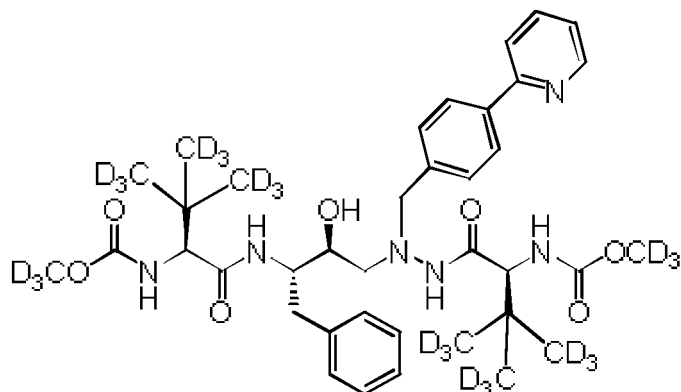


Compuesto 131;

55

60

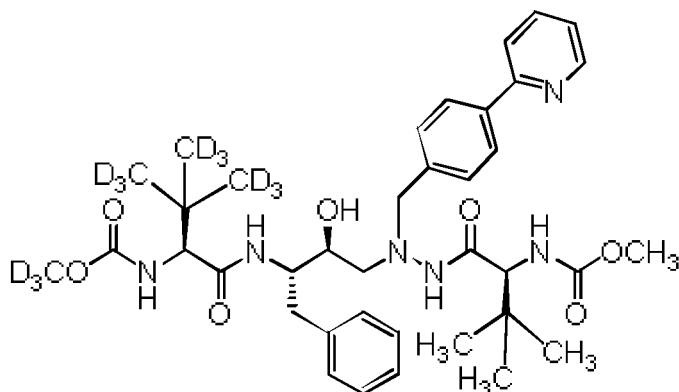
65



Compuesto 122;

5

10



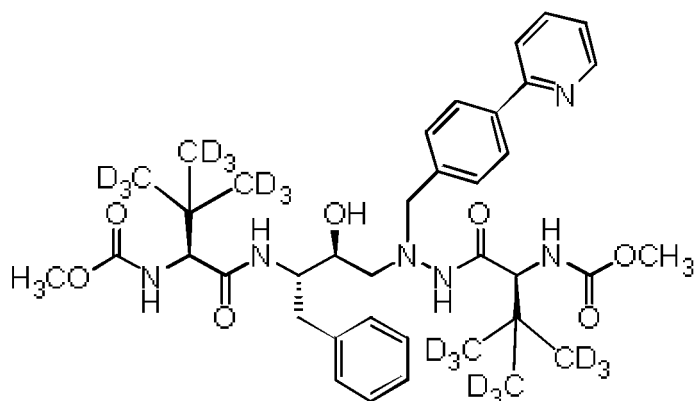
Compuesto 114;

15

20

25

30



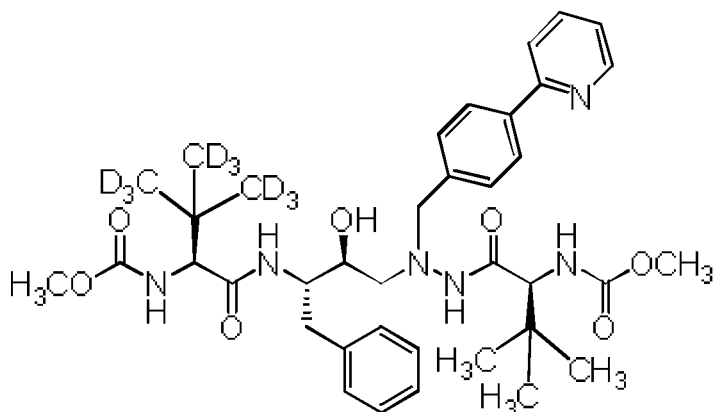
Compuesto 106;

35

40

45

50

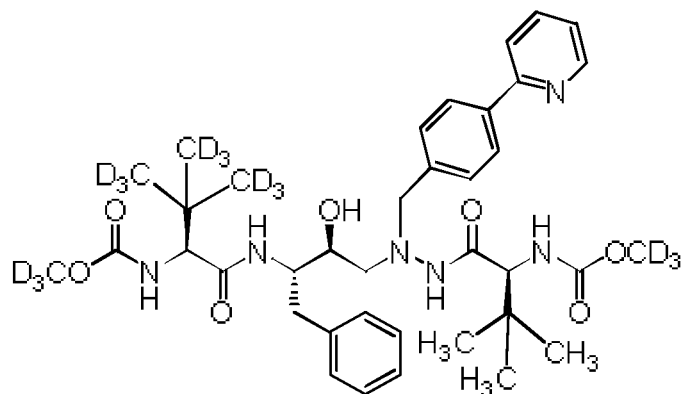


Compuesto 104;

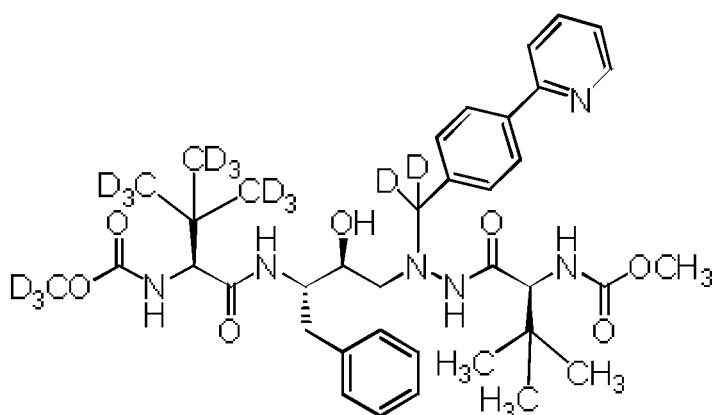
55

60

65



Compuesto 120; y



Compuesto 123

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el compuesto se selecciona entre el Compuesto 114, el Compuesto 120, el Compuesto 122 y el Compuesto 131 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

4. El compuesto de la reivindicación 2, donde el compuesto es el Compuesto 120, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es un sulfato.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y un soporte farmacéuticamente aceptable.

8. La composición de la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona entre: Compuesto 131; Compuesto 122; Compuesto 114; Compuesto 106; Compuesto 104; Compuesto 120; y Compuesto 123 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

9. La composición de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

10. La composición de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado entre un segundo inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido, un inhibidor de entrada viral, un inhibidor de integrasa, un agente antirretroviral basado en el sistema inmune, un inhibidor de maduración viral, un inhibidor celular, o combinaciones de dos o más de los anteriores.

11. La composición de la reivindicación 10, donde el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, tenofovir disoproxil, mesilato de nelfinavir, amprenavir, raltegravir potásico, saquinavir, lopinavir, nevirapina, emtricitabina, abacavir, lamivudina, zidovudina, maraviroc, estavudina, darunavir, fosamprenavir, vicriviroc, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos.

12. La composición de la reivindicación 11, donde el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos.

13. La composición de la reivindicación 12, que comprende de dos a tres segundos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

14. La composición de la reivindicación 13, que comprende dos segundos agentes adicionales seleccionados independientemente entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14 para uso en el tratamiento de infección por VIH en un paciente.

ES 2 356 334 T3

5 16. El compuesto o composición de la reivindicación 15, para administración con un segundo agente terapéutico seleccionado entre un segundo inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido, un inhibidor de entrada viral, un inhibidor de integración, un agente antirretroviral basado en el sistema inmune, un inhibidor de maduración viral, un inhibidor celular, o combinaciones de dos o más de los anteriores.

10 17. El compuesto o composición de la reivindicación 16, donde el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, tenofovir disoproxil, mesilato de nelfinavir, amprenavir, raltegravir potásico, saquinavir, lopinavir, nevirapina, emtricitabina, abacavir, lamivudina, zidovudina, maraviroc, estavudina, darunavir, fosamprenavir, vicriviroc, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos.

15 18. El compuesto o composición de la reivindicación 17, donde el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y combinaciones de los mismos.

20 19. El compuesto o composición de la reivindicación 15, para administración con dos a tres segundos agentes terapéuticos seleccionados independientemente entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

25 20. El compuesto o composición de la reivindicación 15, para administración con dos segundos agentes adicionales seleccionados independientemente entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

30 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, para uso en medicina.

35 22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14 en la fabricación de un medicamento para tratar una infección de VIH en un paciente.

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

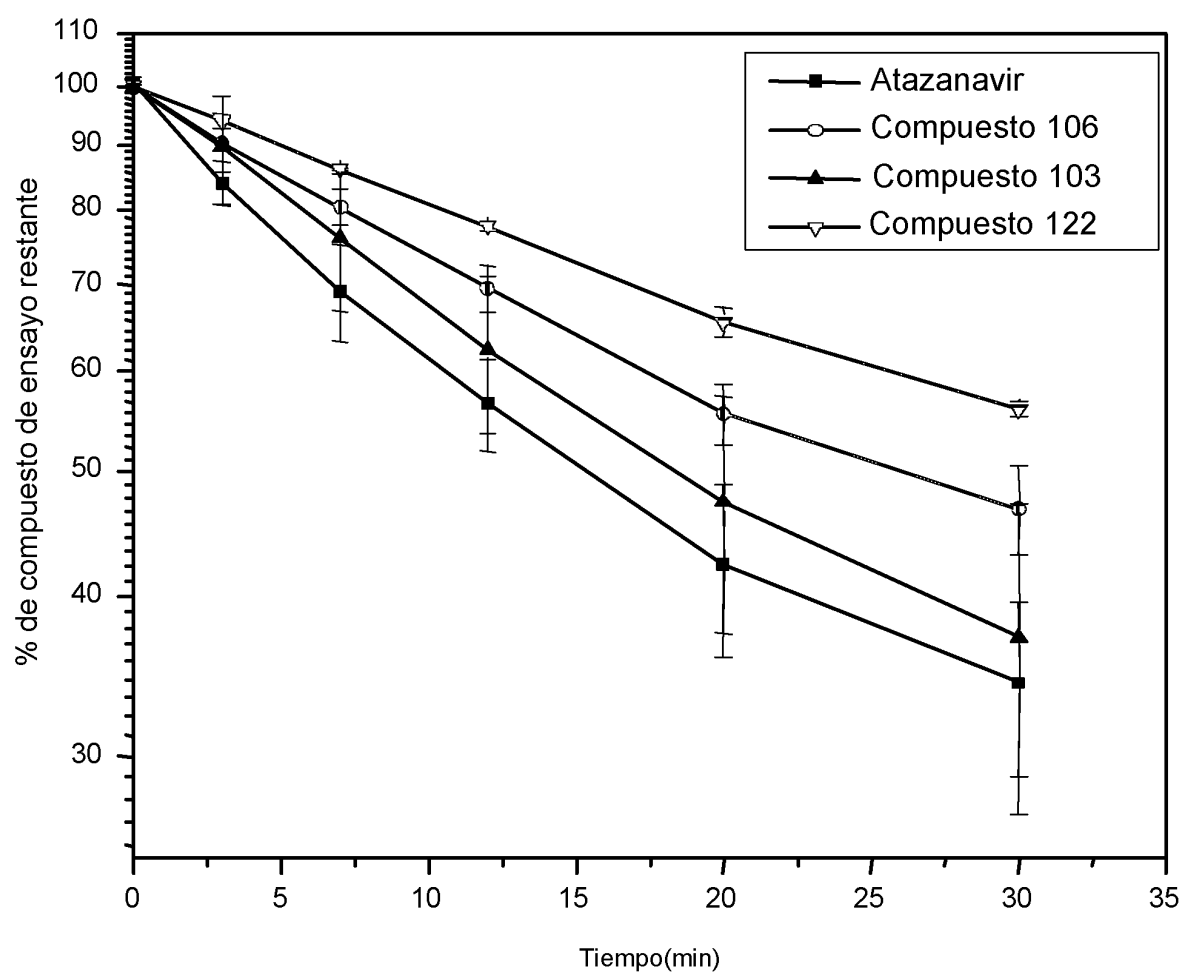


FIG. 2

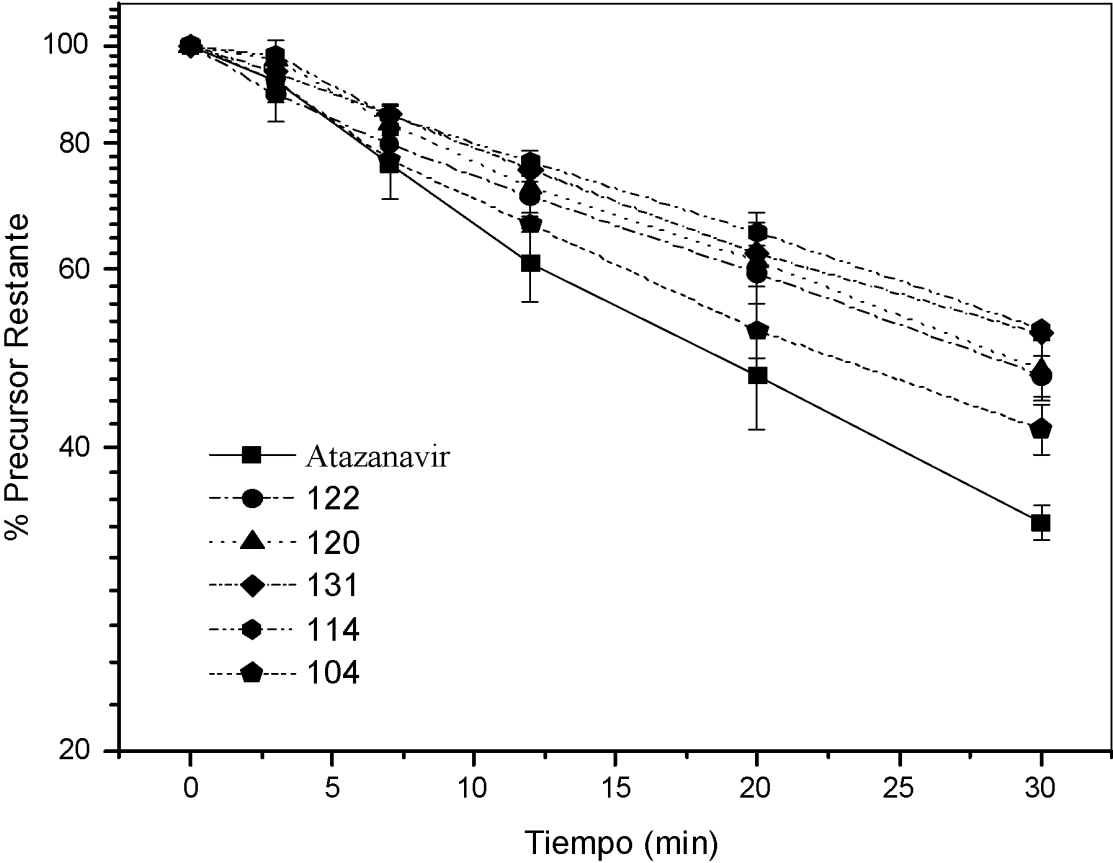


FIG. 3

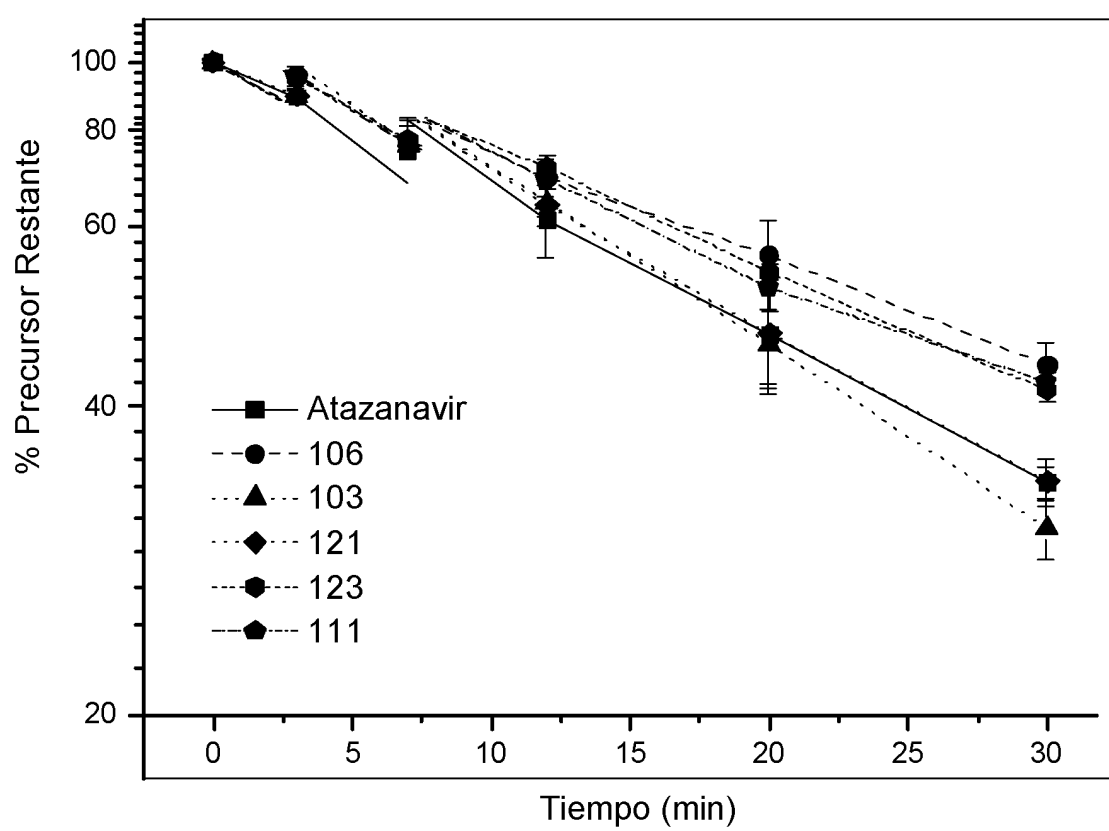


FIG. 4

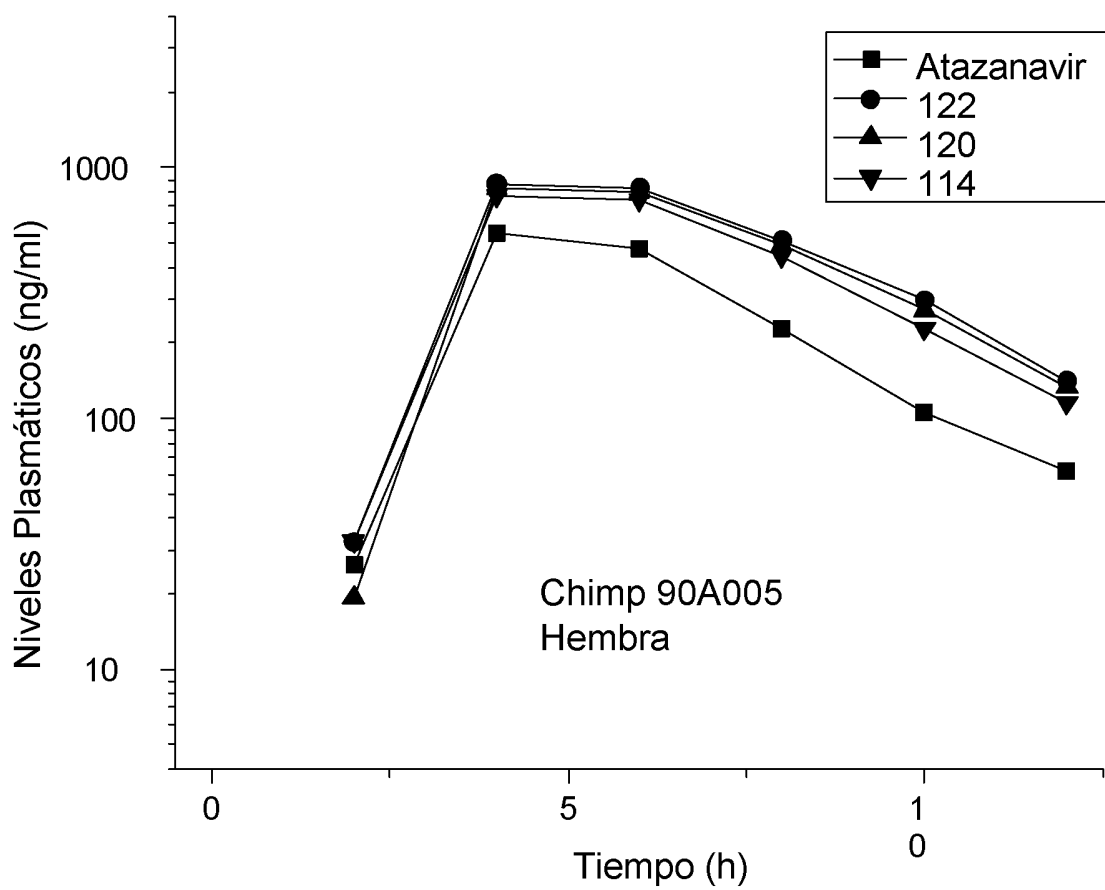


FIG. 5

