

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 952**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2008 E 11155667 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **18.05.2011 EP 2322509**

54 Título: **Derivados de axapéptido como inhibidores de la proteasa VIH**

30 Prioridad:

12.06.2007 US 934201 P

29.02.2008 US 67627 P

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

07.02.2013

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 500
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**TUNG, ROGER D y
HARBESON, SCOTT L**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 394 952 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 axapéptido como inhibidores de la proteasa VIH

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 0001 El sulfato de atazanavir, también conocido como sulfato del éster dimetilico del ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-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.

10 0002 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
15 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.

0003 A pesar de las actividades beneficiosas del atazanavir, continúa existiendo la necesidad de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

20 0004 WO 2005/108349 describe un proceso para preparar el inhibidor de proteasa del VIH bisulfato de atazanavir en Forma A, como material Modelo C o en Forma E3.

0005 WO 99/36404 divulga la sal cristalina de bisulfato de fórmula (II) especificada.

0006 WO 97/40029 describe compuestos específicos que se declara que son derivados de azahexano heterocíclico antiviralmente activos.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 0007 Esta invención se refiere a los compuestos expuestos en la reivindicación 1. Realizaciones adicionales se exponen en las reivindicaciones 2 a 15.

30 0008 Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de ellos 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. Por ello, la presente invención incluye el uso de los compuestos 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.

0009 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.

35 0010 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

40 0011 La FIG. 1 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

0012 La FIG. 2 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

45 0013 La FIG. 3 es un gráfico que muestra la estabilidad relativa de compuestos en microsomas de hígado humano en comparación con atazanavir.

0014 La FIG. 4 es un gráfico que muestra los niveles relativos en plasma de compuestos después de la administración oral a chimpancés en comparación con atazanavir.

50 0015 La FIG. 5 es un gráfico que muestra los niveles relativos en plasma de compuestos después de la administración oral a chimpancés en comparación con atazanavir.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 0016 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.
- 0017 El término "enfermedad" se refiere a cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con el funcionamiento normal de una célula, tejido u órgano.
- 0018 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.
- 0019 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).
- 0020 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%.
- 0021 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%).
- 0022 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.
- 0023 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.
- 0024 El término "compuesto" también se pretende que incluya cualquier solvato o hidrato del mismo.
- 0025 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.
- 0026 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.

0027 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.

0028 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.

0029 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.

0030 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.

0031 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.

0032 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").

0033 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.

0034 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).

0035 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 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).

0036 "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.

0037 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.

5 0038 El término "halo" se refiere a cualquiera de -Cl, -F, -Br o -I.

0039 El término "oxo" se refiere a =O.

0040 El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo.

0041 El término "alquilamino" se refiere a -NH-alquilo.

0042 El término "dialquilamino" se refiere a N(alquil)-alquilo, donde los dos restos alquilo son iguales o diferentes.

10 0043 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.

15 0044 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, alquilocicloheteroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo y alquilheteroarilo.

20 0045 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, tetrahydrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo y tiazolidinilo, junto con la forma cíclica de azúcares.

0046 El término "alquilocicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloheteroalquilo que comprende un sustituyente alquilo. Los ejemplos incluyen 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-metilpiperidin-1-ilo.

25 0047 El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos, tales como fenilo y naftilo.

0048 El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquilo.

30 0049 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.

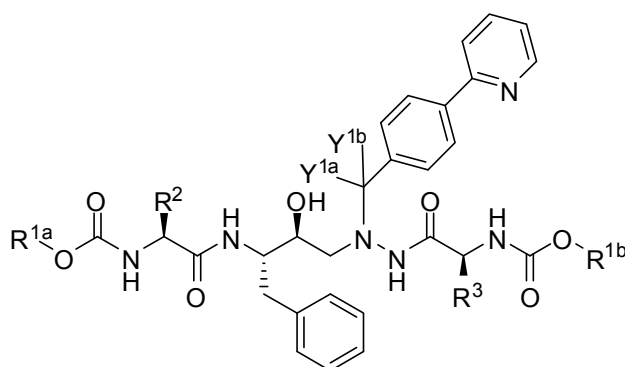
0050 El término "alquilheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquilo.

35 0051 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.

40 0052 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 carbono 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.

0053 A lo largo de estas memoria descriptiva, una variable puede hacerse referencia a una referencia 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.

45 0054 El compuesto es un compuesto de la Fórmula la:



(Ia)

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

5

Tabla 1: Realizaciones Ejemplares de Fórmula Ia

Compuesto	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	Y ^{1a}	Y ^{1b}
102	CH ₃	CD ₃	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	H
118	CH ₃	CD ₃	C(CH ₃) ₃	C(CD ₃) ₃	H	H

0055 Un átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

10

0056 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.

15

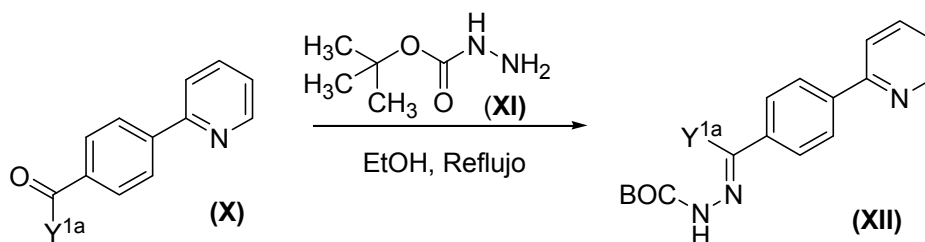
0057 Dichos métodos puede realizarse utilizando reactivos deuterados correspondientes y, opcionalmente, otros reactivos y/o intermedios que contienen isótopos para sintetizar los compuestos indicados en la presente memoria, o recurriendo a protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica 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).

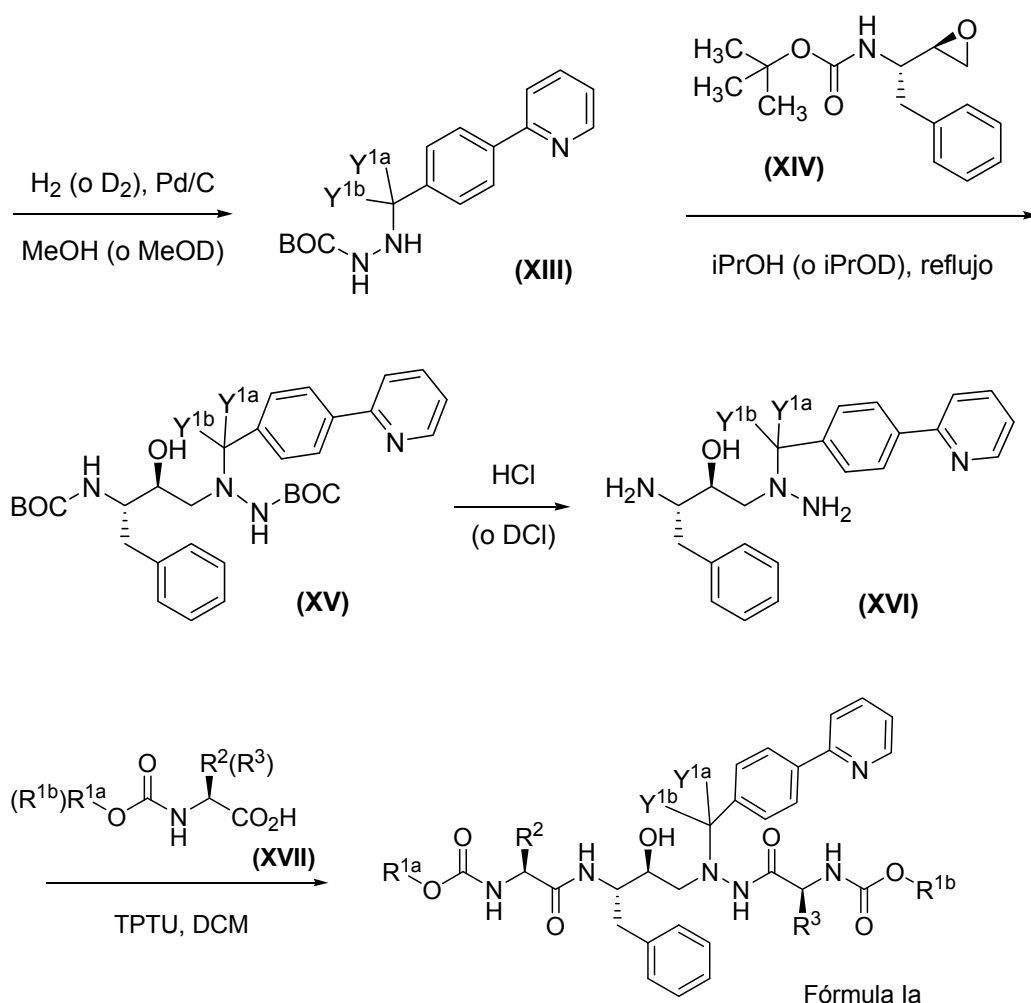
SÍNTESIS DE EJEMPLOS

0058 Un método conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula Ia se representa en el Esquema 1.

20

0059

Esquema 1. Ruta General para Preparar Compuestos de Fórmula Ia en la que R^{1a} = R^{1b}, R² = R³.



5

Fórmula Ia

0060 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.

10

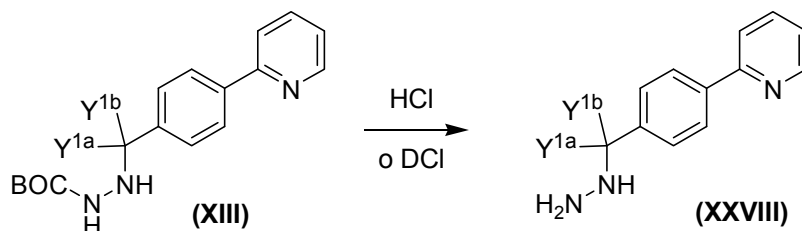
0061 El uso de un grupo protector diferente en **XI** o **XIV** junto con desprotección diferencial, como se describe en Zhang, H et al., J Labelled Compounds Radiopharm 2005, 48:1041-1047, permite la síntesis de compuestos de Fórmula Ia que no están sustituidos simétricamente. De esta manera, pueden conseguirse diferentes patrones de deuteración para R^{1a} y R^{1b}; y/o R² y R³, como se representa a continuación en los Esquemas 1b y 1c.

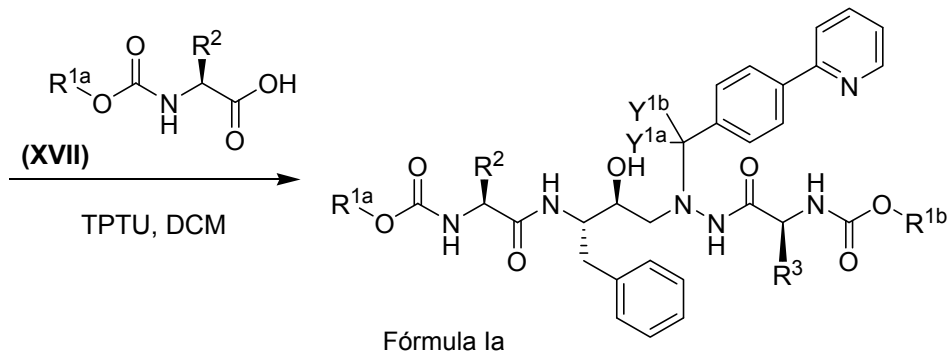
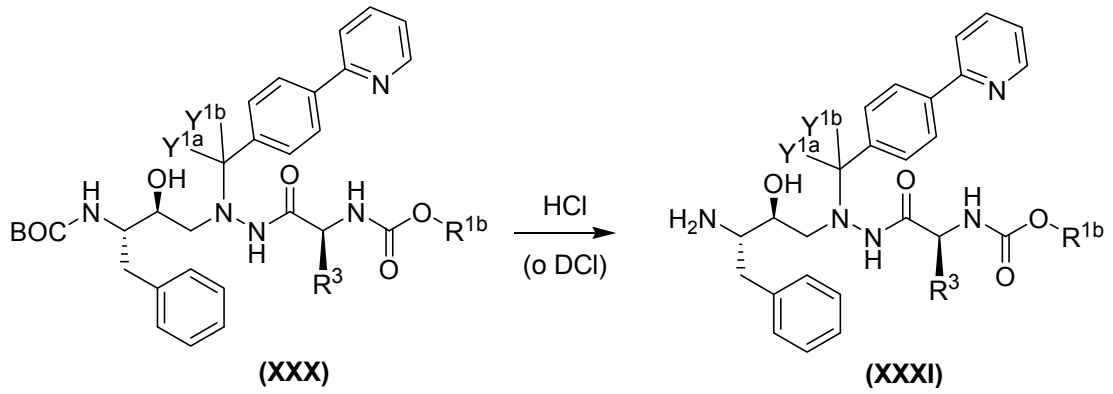
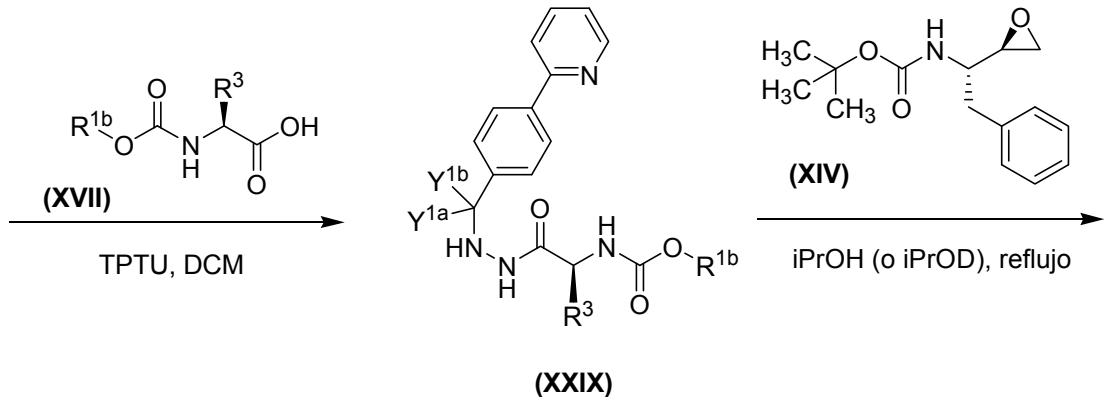
15

0062

Esquema 1b. Ruta General en donde R^{1a} ≠ R^{1b}, R² ≠ R³.

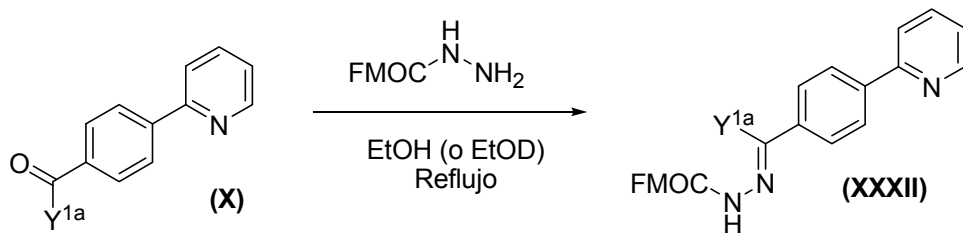
20

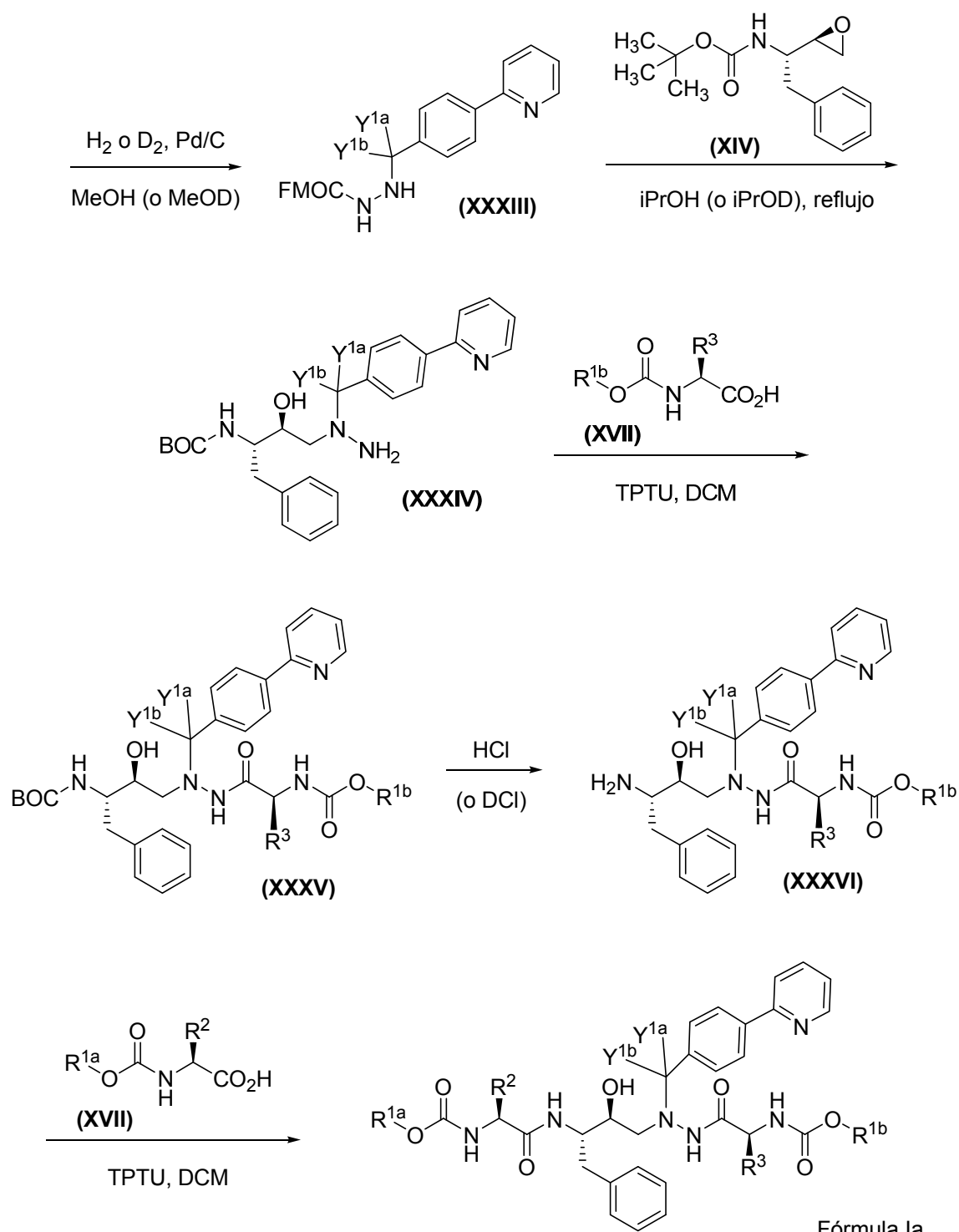




0063

Esquema 1c. Ruta General para la Incorporación de Grupos R e Y Diferentes.



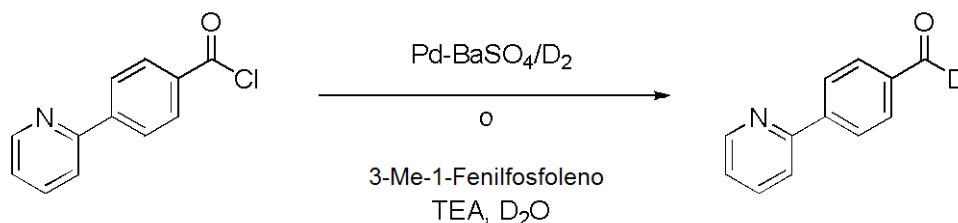


5 **0064** El aldehído no deuterado **X** útil en los Esquemas 1 y 1c anteriores está disponible en el mercado. La versión deuterada del aldehído **X** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento descrito en Thompson, AF et al., JACS 1939, 61:1374-1376 o en Scott, CA et al., Syn Comm 1976, 6:135-139, como se representa a continuación en el Esquema 2.

0065

10

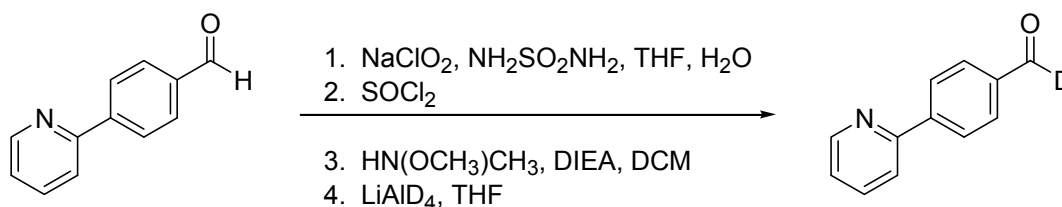
Esquema 2. Preparación del Intermedio Deuterado X



0066 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.

0067

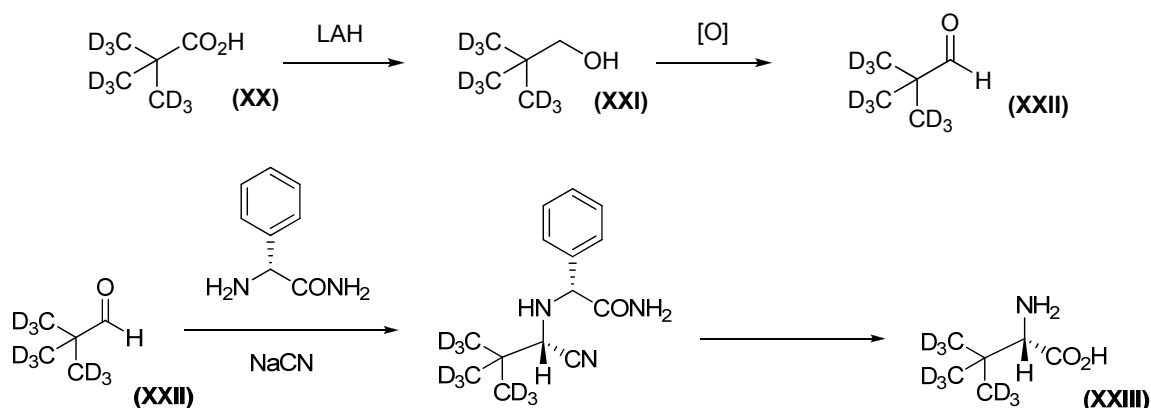
Esquema 2b. Preparación Alternativa del Intermedio Deuterado X.



10 0068 Las versiones deuteradas del derivado de carbamato de terc-leucina **XVII** se producen de acuerdo con los Esquemas 3 a 5.

0069

Esquema 3. Ruta para Preparar terc-Leucina Deuterada (XIII).

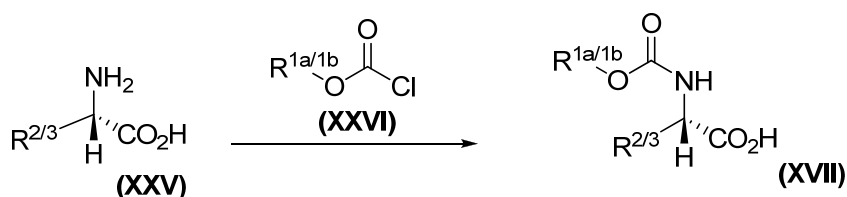


15 0070 Como se muestra en el Esquema 3, la terc-leucina **XXIII**, en la que R^2 y/o R^3 son $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$, puede prepararse partiendo del ácido d_9 -piválico (**XX**) disponible en el mercado. **XX** se reduce para dar el alcohol **XXI** con hidruro de litio y aluminio como se describe en Brainard, RL et al., Organometallics 1986, 5:1481-1490. Este alcohol **XXI** 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.

20

0071

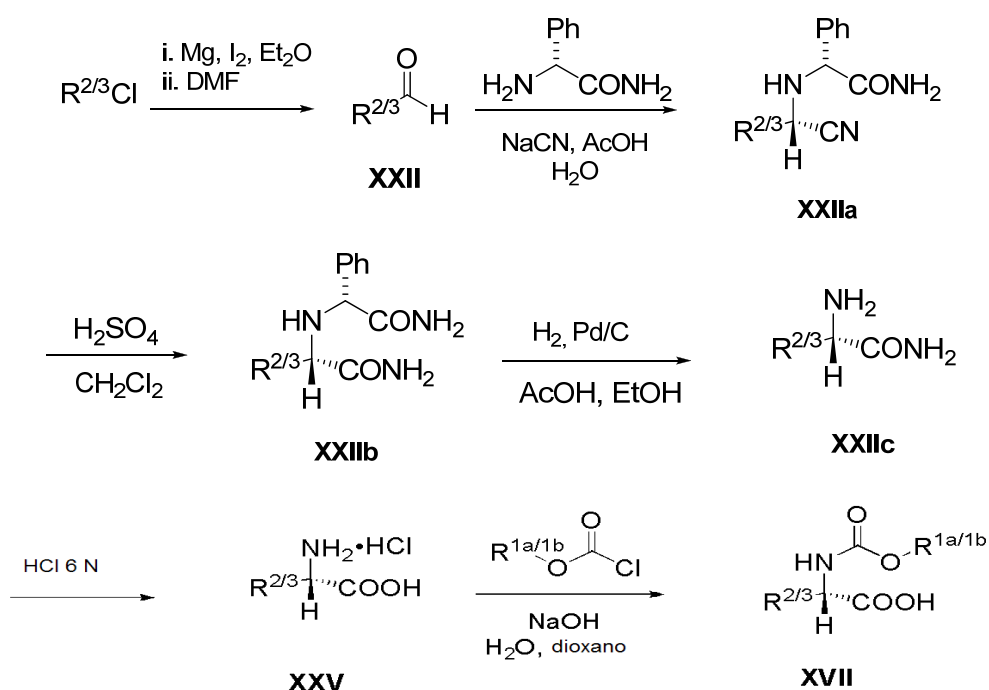
Esquema 4. Conversión de terc-Leucina Deuterada en el Carbamato Correspondiente.



0072 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.

5 **0073**

Esquema 5. Conversión de Cloruro de t-Butilo Deuterado en el Pivalaldehído Correspondiente (XXII).

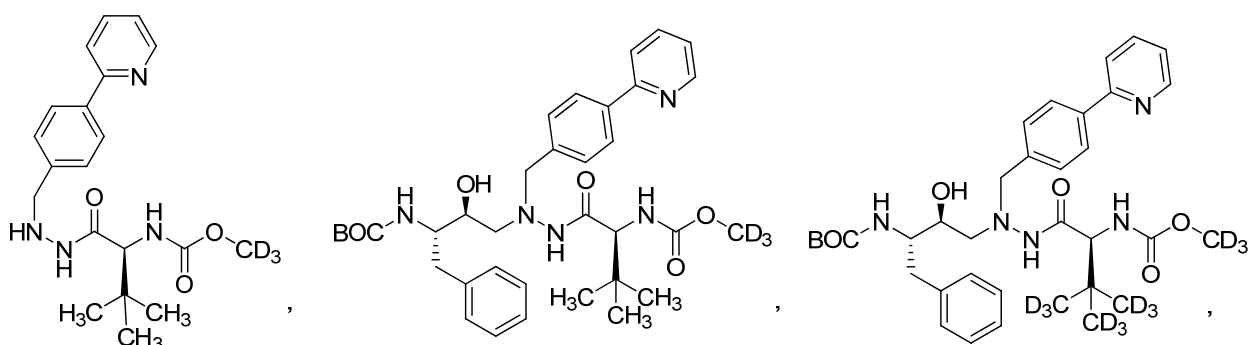


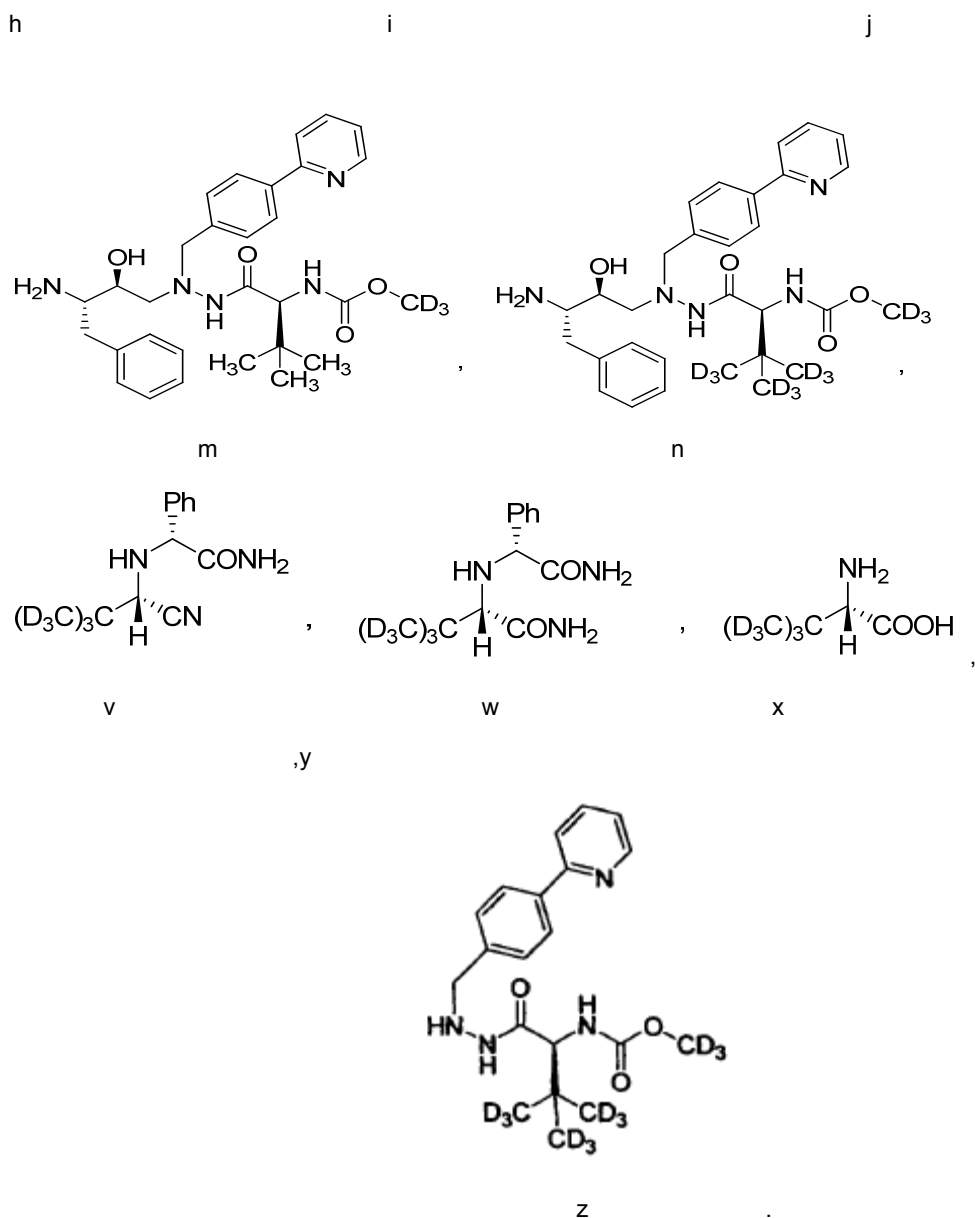
10

0074 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 deuterado **XVII**.

15

0075 Varios intermedios nuevos pueden ser utilizados para preparar compuestos de la invención. Tal compuesto se selecciona de entre los siguientes:





5 **0076** 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.

15 **0077** 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.

5 **0078** 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);
10 Fieser L et al., *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de los mismos.

0079 Las combinaciones de sustituyentes y variables consideradas por esta invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

COMPOSICIONES

15 **0080** La invención también proporciona composiciones libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la 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"
20 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.

0081 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, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

30 **0082** 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 Exemples,"
35 Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

0083 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.

40 **0084** 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).
45

0085 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.
50

0086 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.
55

- 5 **0087** 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 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.
- 0088** 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 **0089** 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 y comprimidos.
- 15 **0090** 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 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.
- 20 **0091** 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.
- 25 **0092** 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.
- 30 **0093** 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. 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.
- 35 **0094** 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.
- 40 **0095** 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
- 45
- 50
- 55

- 5.304.121. Los recubrimientos típicamente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilvinil 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 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.
- 0096** Será evidente para los especialistas en la técnica que el recubrimiento del dispositivo sucederá antes del implante en un mamífero.
- 0097** 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.
- 0098** 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.
- 0099** 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.
- 0100** 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.
- 0101** 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.
- 0102** 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.
- 0103** Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de infección por VIH (es decir, un agente antirretroviral).
- 0104** 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, inmunitin, 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.
- 0105** 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.
- 0106** 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 la Fórmula 1a 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 la Fórmula 1a 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 la Fórmula 1a y de dos de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo.

5 **0107** 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).

10 **0108** En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la 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 la Fórmula la. En otras realizaciones, la vida media de eliminación final de suero de un compuesto de la Fórmulas la 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 la Fórmula la se administra en una dosis única.

20 **0109** En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la 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.

25 **0110** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la. 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 la Fórmula la se administra una vez al día.

35 **0111** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la. En una realización relacionada, la concentración sérica máxima de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la se administra una vez al día.

45 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la. En una realización relacionada, la concentración sérica mínima de un compuesto de la Fórmula la 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 la Fórmula la se administra una vez al día.

55 **0112** 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 la Fórmula la, 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 la Fórmula la. 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 la Fórmula la se administra una vez al día.

5 **0113** En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 150 mg de un compuesto de la Fórmula la 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.

10 **0114** En otra realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 50 mg de un compuesto de la Fórmula la 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.

15 **0115** En otra realización relacionada más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la. En otras realizaciones, la cantidad de un compuesto de la Fórmula la 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 la Fórmula la se administra una vez al día.

20 **0116** En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la, 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 la Fórmula la sobre una base molar de ingrediente activo y que se administra con el mismo programa de dosificación que el compuesto de la Fórmula la. En otras realizaciones, la cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula la 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 la Fórmula la. En una realización más específica, el compuesto de la Fórmula la se administra una vez al día.

25 **0117** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 250 mg y 275 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

30 **0118** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 275 mg y 300 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

35 **0119** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 300 mg y 325 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

40 **0120** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 325 mg y 350 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

45 **0121** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 350 mg y 375 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

50 **0122** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 375 mg y 400 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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.

55 **0123** En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 400 mg y 425 mg de un compuesto de la Fórmula la, 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 450 y 975 ng/ml de plasma y/o una C_{ss} entre 1500 y 2175 ng/ml de plasma.

0124 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre 425 mg y 450 mg de un compuesto de la Fórmula Ia, 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.

0125 En cada una de las anteriores realizaciones se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula Ia y/o atazanavir en vez de la forma de base libre.

0126 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.

0127 Un "sujeto de ensayo" es cualquier mamífero, preferiblemente un chimpancé o un ser humano.

0128 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.

0129 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.

0130 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.

0131 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, 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.

0132 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, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

0133 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actuarán sinérgicamente con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurre, permitirá que la dosificación efectiva del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención ser reducido desde que necesita de una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar la expulsión de partes tóxicas de cualquier segundo agente terapéutico de un compuesto de este invento, sinérgicas mejoras en eficacia, mayor facilidad de administración o uso y/o reducción de gastos generales de preparación del compuesto o formulación.

TRATAMIENTO

0134 En otra realización, la invención proporciona los compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente que por tanto lo necesite, comprendiendo la etapa de administrar al paciente una cantidad

eficaz de un compuesto de la Fórmula la o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la Fórmula la.

5 **0135** 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).

10 **0136** En otra realización, cualquiera de los usos anteriores que 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.

15 **0137** En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen co-administrar un compuesto de la Fórmulas la 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, inmunitin, 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.

25 **0138** En una realización más específica, las terapias de combinación de esta invención incluyen co-administrar un compuesto de la Fórmula la 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.

30 **0139** 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 la Fórmula la 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 la Fórmula la y dos de los segundos agentes terapéuticos que se han indicado anteriormente en este párrafo.

40 **0140** 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.

50 **0141** 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.

55 **0142** 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 uso en el tratamiento de infección por VIH administrando a un sujeto que por tanto 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.

0143 Otra realización se refiere al 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.

0144 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.

0145 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula la 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 la Fórmula la 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

0146 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.

0147 Pueden también proporcionarse kits para usar para tratar infección por VIH. Estos kits pueden comprender (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula la 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.

0148 El recipiente puede ser cualquier depósito u otro aparato precintado o que se puede precintar 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 precintar (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 blister.

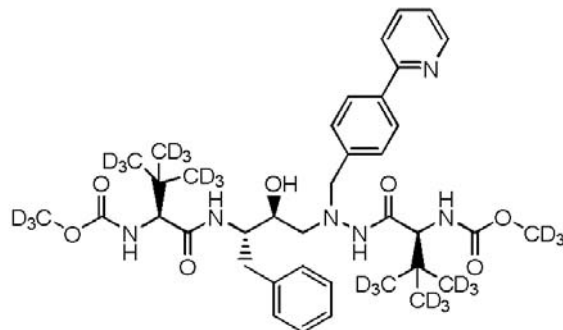
0149 Los kits de esta invención también pueden comprender un dispositivo para administrar o para medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Tal dispositivo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y aguja si dicha composición es una composición 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.

0150 En cierta realización, los kits de esta invención 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.

0151 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 Comparativos

0152 Ejemplo 1. 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)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 122).



Compuesto 122

5 **0153** 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.

10 **0154 Síntesis de 2-(4-(piridin-2-il)encilideno)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%).

15 **0155 Síntesis de 2-(4-(piridin-2-il)encil)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%).

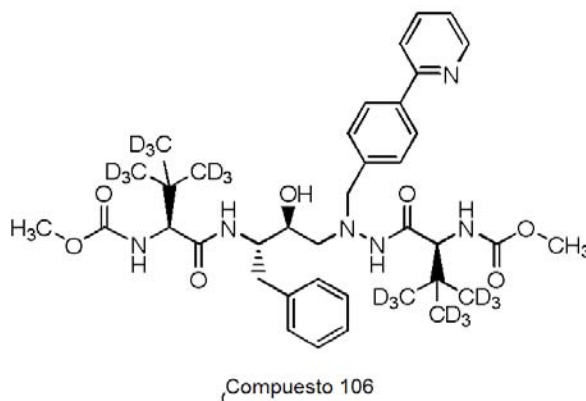
20 **0156 Síntesis de 2-((2*S*,3*S*)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-(piridin-2-il)encil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (XV, Y^{1a} = Y^{1b} = H).** Una mezcla de (S)-1-((R)-oxiran-2-il)-2-feniletilcarbamato de tert-butilo **XIV** (1,18 g, 4,48 mmol), **XIII**, Y^{1a} = 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%).

25 **0157 Síntesis de (2*S*,3*S*)-3-amino-4-fenil-1-(1-(4-(piridin-2-il)encil) 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.

30 **0158 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)fenilmetil-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-piridinil)-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). 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 CDCl_3), 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 ($\text{M}+\text{H}^+$): 729,6.

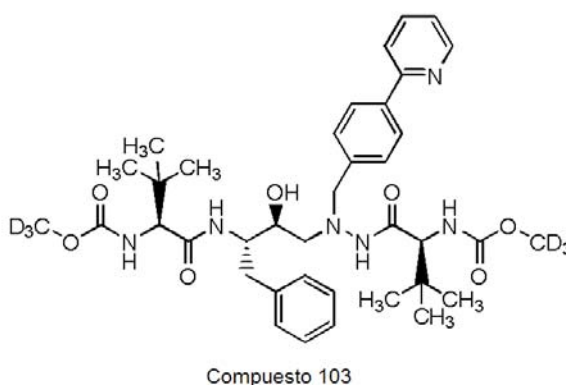
- 5 **0159 Ejemplo 2.** Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimietil)l-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto 106).



0160 El Compuesto 106 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente.

- 10 **0161 Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimietil)l-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo -9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13- pentaazatetradecanodioato 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, $\text{Y}^{1a} = \text{Y}^{1b} = \text{H}$, clorhidrato) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico-d₉ (XVII-d₉, $\text{R}^{1a} = \text{R}^{1b} = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}(\text{CD}_3)_3$; preparado de acuerdo con el Esquema 5). ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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 ($\text{M}+\text{H}^+$): 723,6.

- 20 **0162 Ejemplo 3.** Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimietil)l-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto 103).

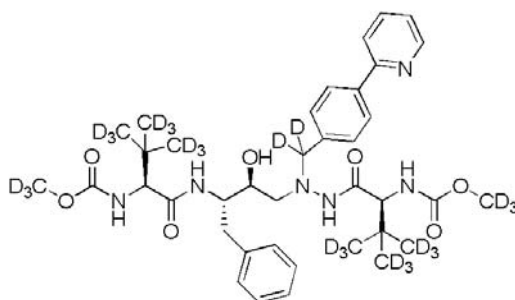


0163 El Compuesto 103 se preparó de acuerdo con el Esquema 1, mostrado anteriormente, siguiendo el Método General A descrito anteriormente.

- 25 **0164 Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimietil)l-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato 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)encil)hidrazinil)butan-2-ol (XVI, $\text{Y}^{1a} = \text{Y}^{1b} = \text{H}$, clorhidrato) y el compuesto conocido ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico-d₃ (XVII-d₃, $\text{R}^{1a} = \text{R}^{1b} = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}(\text{CD}_3)_3$) (Zhang, Huiping et al., Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 2005, 48(14), 1041-1047). ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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** ($\text{M}+\text{H}^+$): 7,11,3.

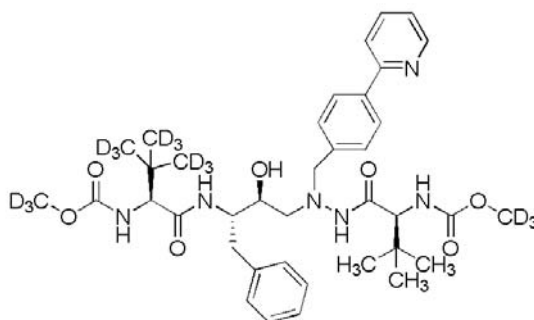
- 5 **0165 Ejemplo 4.** Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)- d_9 -8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil- d_2 -2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil- d_3) (Compuesto **131**).



Compuesto 131

- 10 **0166** 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 LiAlD_4 (Cambridge Isotopes, 98% atómico D). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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** ($\text{M}+\text{H}^+$): 731,7.

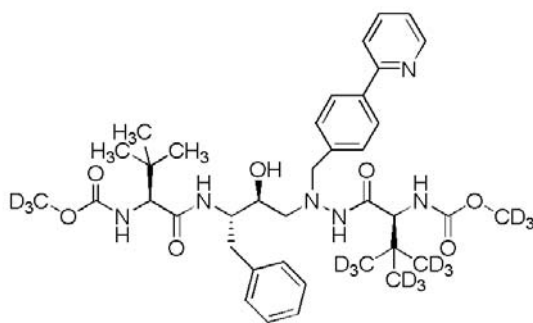
- 20 **0167 Ejemplo 5.** Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)-12-(1,1-dimetiletil)- d_9 -8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil- d_3) (Compuesto **120**).



Compuesto 120

- 25 **0168** El Compuesto **120** se preparó de acuerdo con el Esquema 1b, mostrado anteriormente. **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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** ($\text{M}+\text{H}^+$): 720,6.

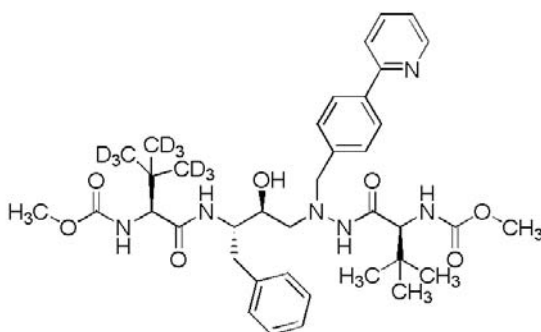
0169 Ejemplo 6. Síntesis de (3*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-(1,1-dimetiletil)- d_9 -12-(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-di(metil- d_3) (Compuesto **121**).



Compuesto 121

5 **0170** El Compuesto **121** se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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** ($\text{M}+\text{H}^+$): 720,6.

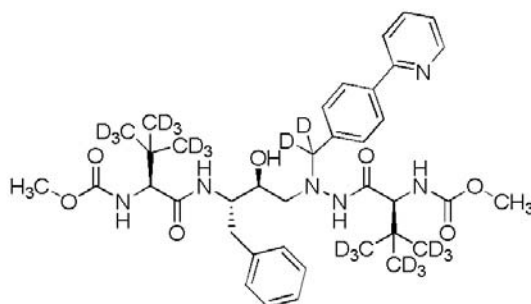
0171 **Ejemplo 7.** Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-(1,1-dimetiletil)-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto **104**).



Compuesto 104

10 **0172** El Compuesto **104** se preparó de acuerdo con el Esquema 1c, mostrado anteriormente. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 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 CDCl_3), 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** ($\text{M}+\text{H}^+$): 714,6.

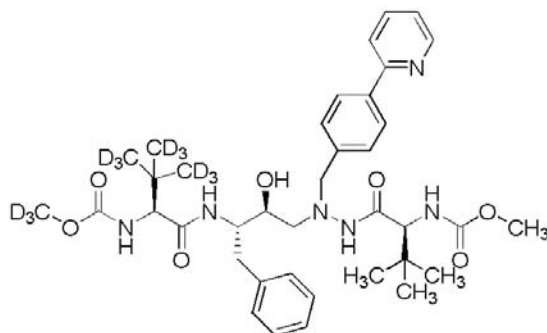
15 **0173** **Ejemplo 8.** Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-d₂-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto **113**).



Compuesto 113

0174 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): □ 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.

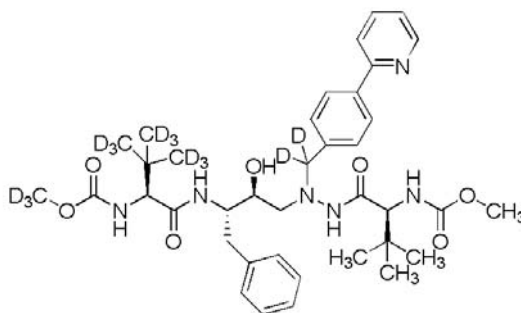
0175 Ejemplo 9. Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-(1,1-dimetiletil)-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1-metil-14-(metil-d₃) (Compuesto **114**).



Compuesto 114

0176 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): □ 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.

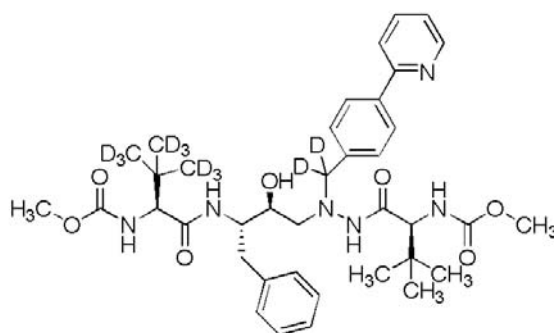
0177 Ejemplo 10. Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-(1,1-dimetiletil)-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-d₂-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1-metil-14-(metil-d₃) (Compuesto **123**).



Compuesto 123

0178 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): □ 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.

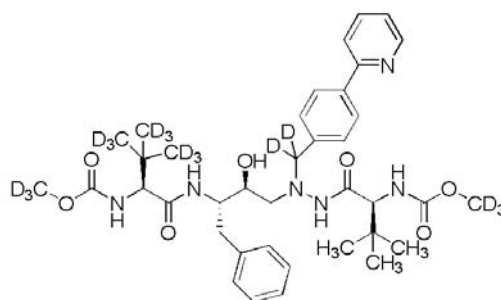
0179 Ejemplo 11. Síntesis de (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-dimetiletil)-12-(1,1-dimetiletil)-d₉-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-4-(2-piridinil)fenilmetil-d₂-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioato de 1,14-dimetilo (Compuesto **111**).



Compuesto 111

0180 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): □ 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.

0181 **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)fenilmetil-d₂-2,5,6,10,13-pentaazetradecanodioato de 1,14-di(metil-d₃) (Compuesto **129**).



Compuesto 129

0182 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): □ 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.

0183 **Ejemplo 13.** Síntesis de ácido (S)-2-(d₃-metoxi-carbonilamino)-3,3-d₉-dimetilbutanoico (**XVII-d₁₂**). El Intermedio **XVII-d₁₂** (R² = R³ = C(CD₃)₃; R^{1a} = R^{1b} = CD₃) se preparó de acuerdo con el Esquema 5, mostrado anteriormente. Los detalles de la síntesis se muestran a continuación.

0184 **Síntesis de d₉-pivalaldehído (XXII, R² = R³ = C(CD₃)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.

0185 Síntesis de (R)-2-((S)-1-ciano-2,2- d_9 -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 $\alpha_D = -298^\circ$ ($c = 1,0, CHCl_3$).

0186 Síntesis de (S)-2-((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-3,3- d_9 -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 NH_4OH 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 $\alpha_D = -140^\circ$ ($c = 1,0, CHCl_3$).

0187 Síntesis de (S)-2-amino-3,3- d_9 -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.

0188 Síntesis de clorhidrato del ácido (S)-2-amino-3,3- d_9 -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- d_9 (**XXV**, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (33,6 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.

0189 Síntesis de ácido (S)-2-(d_3 -metoxicarbonilamino)-3,3- d_9 -dimetilbutanoico (XVII- d_{12}). 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- d_3 (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- d_{12} (**XVII- d_{12}**) (3,8 g) en forma de un aceite de color amarillo.

0190 Ejemplo 14. Síntesis de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3- d_9 -dimetilbutanoico (XVII- d_9). El Intermedio **XVII- d_9** ($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CH_3$) se preparó siguiendo el Esquema 5 y el método descrito anteriormente para la síntesis de **XVII- d_{12}** , sustituyendo cloroformiato de metilo- d_3 por cloroformiato de metilo en la etapa final.

0191 Ejemplo 15. ácido (S)-2-(d_3 -metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (XVII- d_3). El Intermedio **XVII- d_3** ($R^2 = R^3 = C(CH_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CD_3$) 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- d_3 (Cambridge Isotopes, 99% atómico D).

0192 Ejemplo 16. Evaluación de la Estabilidad Metabólica. Se han descrito previamente algunos de los estudios de metabolismo hepático *in vitro* en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad : 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.

5 **0193 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:

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

15 **0194** 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.

20 **0195** 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.

0196 Los resultados se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 2 a continuación.

25 **0197**

Tabla 2. Estabilidad de los Compuestos Ensayados en Microsomas de Hígado Humano

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

30 **0198** 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.

0199 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

0200 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.

5 **0201 Ejemplo 17. Propiedades farmacocinéticas.** Se ensayaron las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la invención tanto en ratas como en chimpancés usando una dosificación tanto oral como intravenosa.

10 **0202 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 una concentración final de 1 mg/ml para cada compuesto (pH = 5-6) para la administración por vía intravenosa y oral.

15 **0203** 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 µl) 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 µl 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 µl de metanol y 500 µl 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.

20 **0204** Los análisis de muestras de plasma se realizaron usando un método de cromatografía líquida de alto rendimiento/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 desgasificador (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 Compuesto 122 comenzó entre 1 y 2 horas después de la administración IV.

25 **0205** La vida media y la AUC después de la inyección intravenosa se muestran en la Tabla 4 a continuación. El Compuesto 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.

0206

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 ± 0,01	475 ± 15,9
122	0,25 ± 0,02	503 ± 25,1

5 La coadministración oral del Compuesto 122 y atazanavir produjo una diferencia aún más pronunciada en la farmacocinética 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 media 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.

0207

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 ± 0,06	109 ± 67,2	86 ± 51,2
122	0,46 ± 0,16	183 ± 113,2	156 ± 70,6

15 **0208 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.

20 **0209** 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 µm. 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.

25 **0210** 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.

30 **0211** 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.

35 **0212** 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.

40

0213

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

5 **0214** 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.

10 **0215**

Tabla 7. Mayores Concentraciones en Orina de Compuestos Ensayados en Comparación con el Atazanavir en Chimpancés Dosificados Conjuntamente.

Ad	min.	Compuesto ensayado				Relaciones		
		Atazanavir	122	120	114	122: Atazanavir	120: Atazanavir	114: Atazanavir
CHIMPANCÉ								
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

15 **0216 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.

20 **0217**

Tabla 8. Procesamiento B: Diferencias de T1/2, C_{max} , C_{min} , AUC y del Aclaramiento de Compuestos Ensayados Después de la Dosificación Oral Conjunta en Chimpancés.

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

25 **0218** 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.

0219

5 **Tabla 9. Procesamiento B: Mayores Concentraciones en Orina de Compuestos Ensayados en Comparación con Atazanavir en Dosificaciones Conjuntas en Chimpancés**

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

10 **0220 Ejemplo 18. Actividad antiviral de VIH.** 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 estreptomycin 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 **0221** El virus usado para el ensayo era la cepa de virus linfotrópico VIH-I_{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 **0222** 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 α_1 (AAGP) 2 mg/ml, albúmina de suero humano 10 mg/ml (HSA) o una combinación de AAGP más HAS.

25 **0223** 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 espectofotométricamente a 450/650 nm con un lector de placas Molecular Devices Vmax.

30 **0224** 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.

0225

Tabla 10. Actividad Antiviral de VIH en Células CEM/SS Infectadas con VIH-1

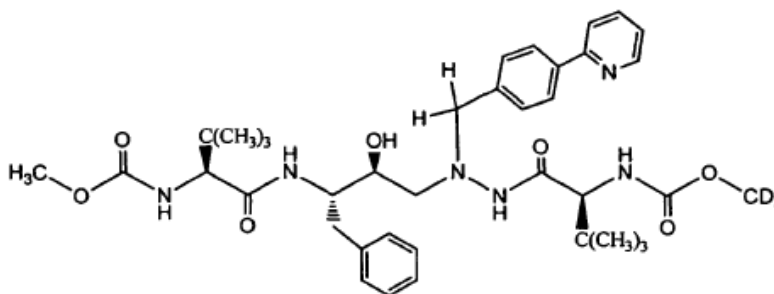
Compuesto	CEM-SS/VIH-1 _{RF} CE ₅₀ (nM)			
	Sin proteína de suero añadida	+ AAGP 0,5 mg/ml	+ HAS 10 mg/ml	+ AAGP + HSA
AZT	2	1	2	2
Atazanavir	1	4	4	8
104	<0,3	2	0,9	4
120	0,5	3	1	4
122	0,4	2	0,8	6

5 **0226** 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 de cultivo de células solo. La actividad antiviral disminuyó de 8 a 15 veces para los compuestos 122 y 10
120 en presencia de AAGP más HSA con valores de CE₅₀ de 6 y 4 nM, respectivamente. El Compuesto 104 dio un valor de CE₅₀ 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.

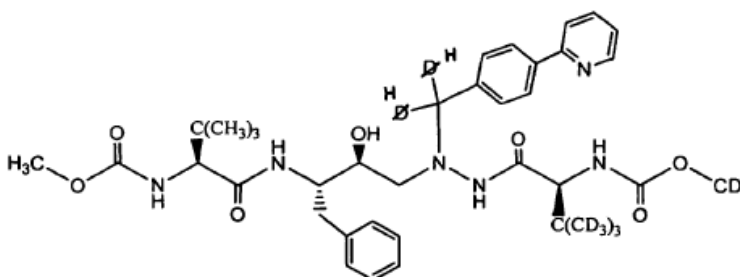
15 **0227** Sin ninguna descripción adicional, se piensa que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior y los ejemplos ilustrativos, puede preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los métodos que se reivindican. Debería entenderse que la discusión y los ejemplos anteriores presentan simplemente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre:



; y



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un soporte farmacéuticamente aceptable.
3. La composición de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado entre un segundo inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa, 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.
4. La composición de la reivindicación 3, 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.
5. La composición de la reivindicación 4, 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.
6. La composición de la reivindicación 5, que comprende de dos a tres segundos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente de entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
7. La composición de la reivindicación 6, que comprende dos segundos agentes adicionales seleccionados independientemente de entre ritonavir, efavirenz, didanosina, raltegravir, tenofovir disoproxil, lamivudina, abacavir, zidovudina, emtricitabina, efavirenz y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 para uso en el tratamiento de infección por VIH en un paciente.
9. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de la reivindicación 8, para administración con un segundo agente terapéutico seleccionado entre un segundo inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa,

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.

5 10. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de la reivindicación 9, en 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.

10 11. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de la reivindicación 10, en 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.

15 12. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de la reivindicación 8, 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.

13. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de la reivindicación 8, 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.

20 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conforme a la reivindicación 1, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, para uso en medicina.

15. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conforme a la reivindicación 1, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en la fabricación de un medicamento para tratar una infección de VIH en un paciente.

FIG. 1

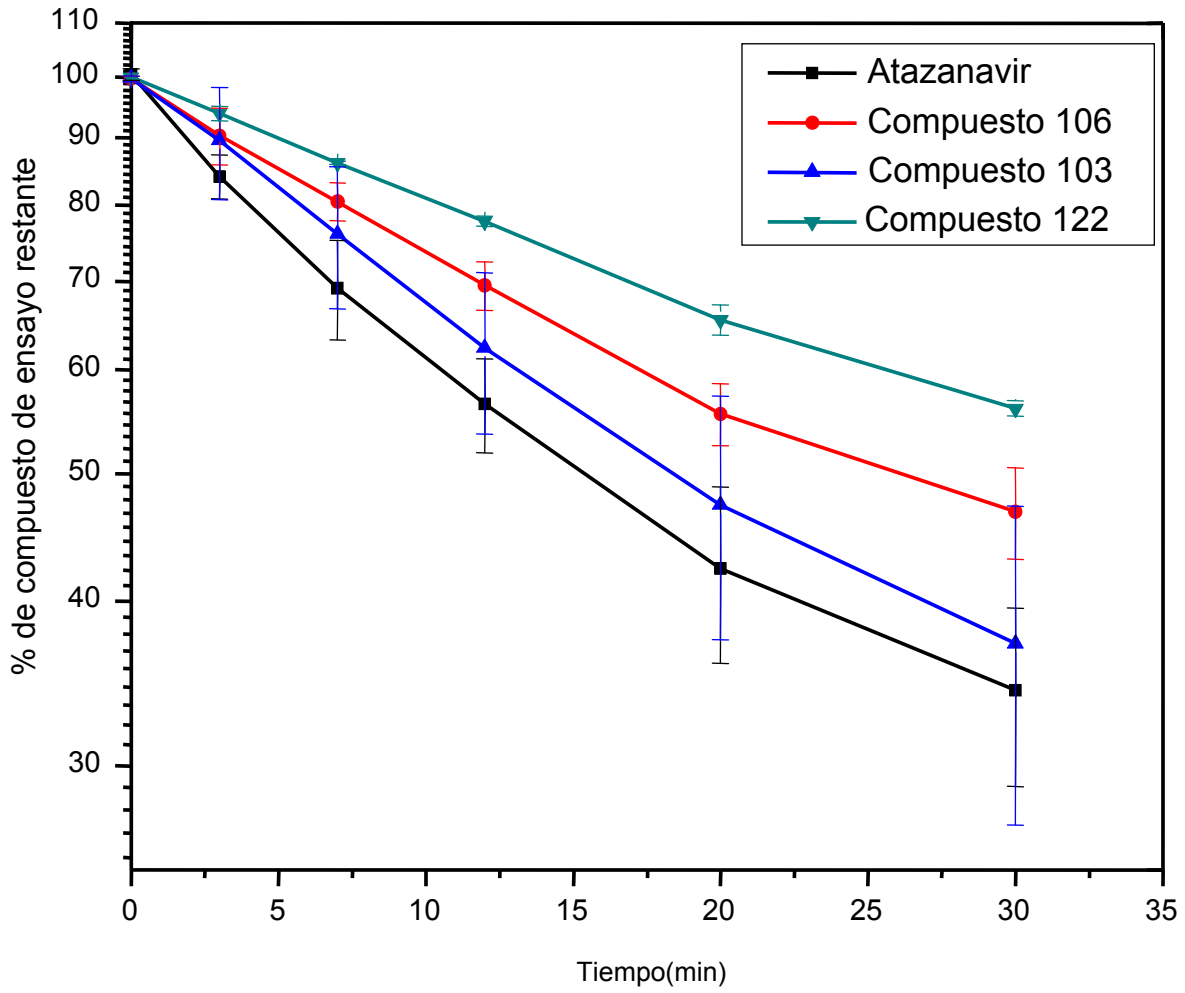


FIG. 2

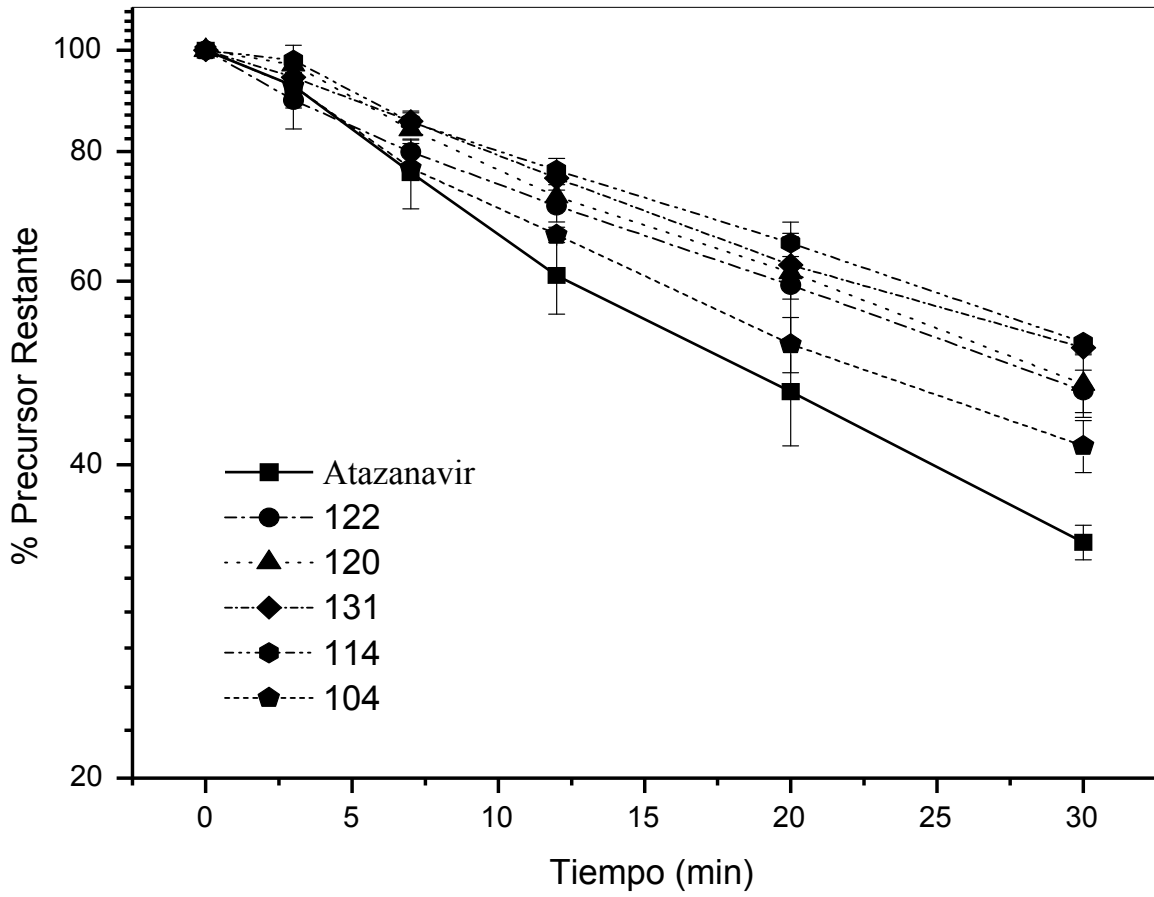


FIG. 3

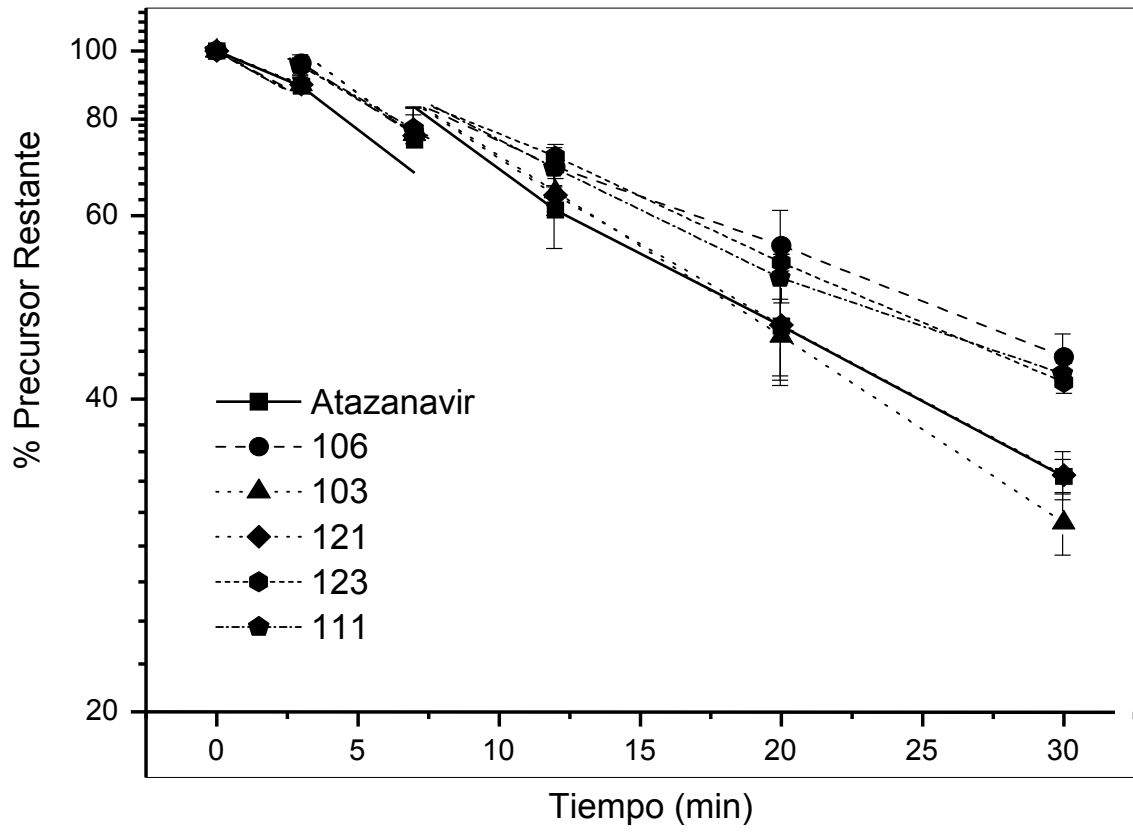


FIG. 4

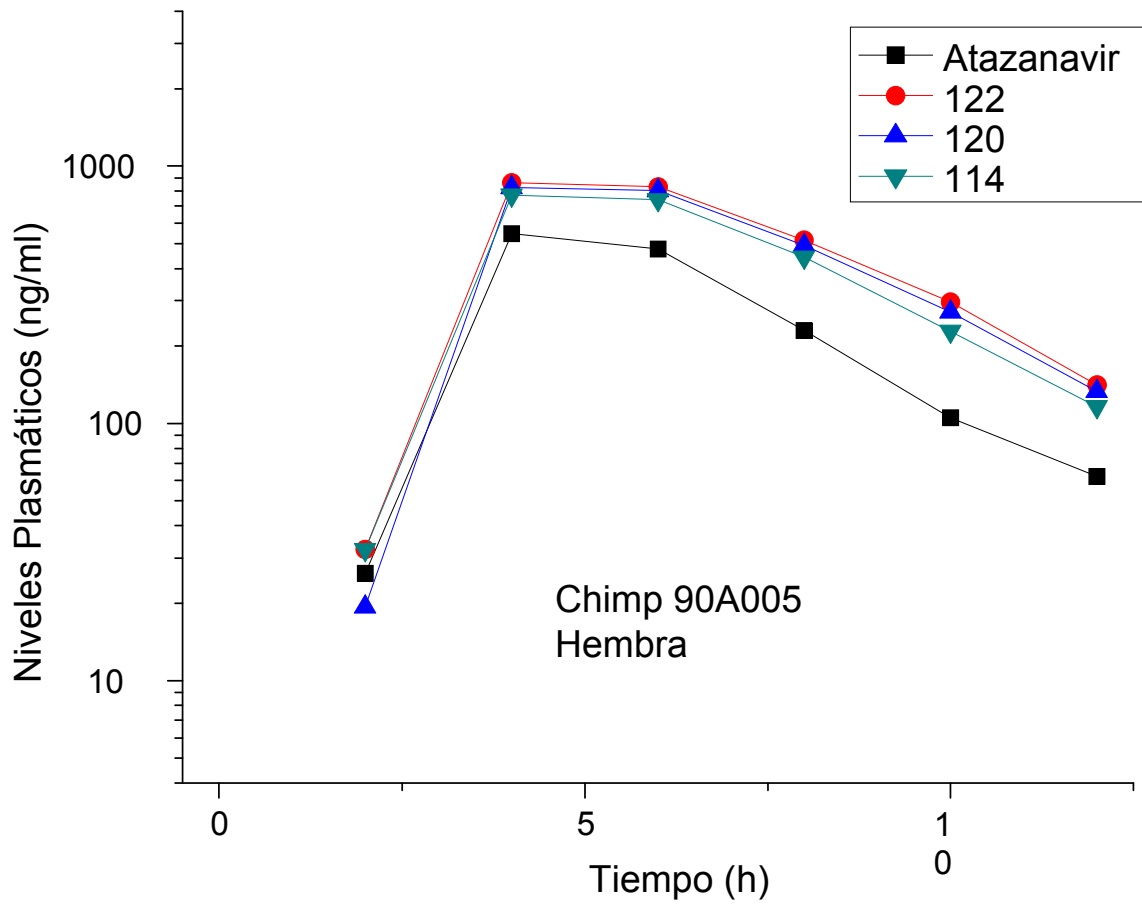


FIG. 5

