

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 479**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08830735 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2197847**

54 Título: **Derivado deuterado de 4-oxoquinolina para el tratamiento de la infección por VIH**

30 Prioridad:

12.09.2007 US 993428 P

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

07.06.2013

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 500
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

HARBESON, SCOTT L.

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 406 479 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

Derivado deuterado de 4-oxoquinolina para el tratamiento de la infección por VIH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 **[0001]** El SIDA es una enfermedad crónica y potencialmente mortal causada por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Se estima que más de 40 millones de personas viven con VIH / SIDA en la actualidad (<http://www.AIDS.gov>). En Estados Unidos, hay más de 40.000 casos diagnosticados cada año (<http://www.cdc.gov/hiv/>).

10 **[0002]** El elvitegravir, conocido también como 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1 (S)-(hidroximetil)-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico, bloquea la transferencia de la cadena de ADN a través de su acción como un inhibidor de la integrasa del VIH (Véase por ejemplo J. Med. Chem. 2006, 49, 1506-1508). El elvitegravir está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la infección por VIH.

[0003] A pesar de las actividades beneficiosas del elvitegravir, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 **[0004]** Esta invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable. Esta invención proporciona también composiciones libres de pirógenos que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un portador, y los compuestos y composiciones descritos para usar en el tratamiento de enfermedades y afecciones que sean beneficiosamente tratados mediante la administración de un inhibidor de la integrasa del VIH, tales como el elvitegravir.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0005] Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen tanto el tratamiento terapéutico como el tratamiento profiláctico. Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno delineado en la presente memoria), disminuir la severidad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

25 **[0006]** "Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido, u órgano.

30 **[0007]** Se reconocerá que alguna variación de la abundancia isotópica natural se produce en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de elvitegravir inherentemente contiene pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y de carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada et al E, Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ et al, Comp Biochem. Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de esta invención, cuando una posición particular se designa que deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural del deuterio, que es 0,015%. Una posición designada como teniendo deuterio tiene un factor mínimo de enriquecimiento isotópico de al menos 3340 (50,1% incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

[0008] El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa aquí se entiende como la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

40 **[0009]** En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), 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 deuterio incorporación), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

45 **[0010]** En los compuestos de esta invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular, significa que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", la posición se entiende que tiene deuterio en una abundancia, que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015% (es decir, al menos 50,1% de incorporación de deuterio).

[0011] El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención sólo en la composición isotópica del mismo.

5 **[0012]** El término "compuesto", como se usa en referencia a compuestos de la invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la técnica, que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados, contendrá también cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones designadas de deuterio en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de una serie de factores incluyendo la pureza isotópica de reactivos deuterados utilizados para hacer el compuesto y la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente la cantidad relativa de tales isotopólogos será menor que 49,9% del compuesto.

10 **[0013]** Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un grupo ácido y uno básico del compuesto, tales 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 ácido farmacéuticamente aceptable.

15 **[0014]** El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un componente que es, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuado para uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y guardan relación con una razonable relación beneficio / riesgo. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea 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.

20 **[0015]** Los ácidos comúnmente empleados 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 tal 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 benzenosulfónico, 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 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, butino

25 1,4-dioato, hexino-1 ,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, nitrobenzoato, hidroxibenzoato de metilo, 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 ácidas 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.

30 **[0016]** Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I), pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o de otra manera. Por ello, los compuestos de esta invención pueden existir ya sea como enantiómeros individuales, o mezclas de los dos enantiómeros. En consecuencia, un compuesto de la presente invención puede existir como una mezcla racémica o una mezcla escalémica, o como estereoisómeros individuales respectivos como los que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa aquí, significa que están presentes menos de 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos de 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos de 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos de 2% de otros estereoisómeros, o menos que "X%" de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100, inclusive). Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual de un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden ser aplicados como sea posible a los compuestos finales, al material de partida o intermedios.

35 **[0017]** A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto descrito se nombra o se representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representan todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

40 **[0018]** El término "compuestos estables", como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período suficiente de tiempo para ser útiles para los propósitos aquí detallados (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

[0019] "D" se refiere a deuterio. "Estereoisómero" se refiere a ambos enantiómeros y diastereómeros. "Terc-", y "t", cada uno se refiere a terciario. "EE.UU." se refiere a los Estados Unidos de América.

5 [0020] A lo largo de esta memoria descriptiva, una variable puede ser denominada de forma general (por ejemplo, "cada R") o puede ser denominada específicamente (por ejemplo, R¹, R², R³, Etc.) A menos que se indique otra cosa, cuando una variable se refiere en general, significa que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS

[0021] La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [0022] En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

15 [0023] La síntesis de compuestos de la Fórmula I puede ser fácilmente lograda por productos químicos sintéticos de experiencia ordinaria. Los correspondientes procedimientos y productos intermedios se dan a conocer, por ejemplo, en las publicaciones PCT de patente W02005/113509 y WO2004/046115, y en la patente de Estados Unidos 7.176.220.

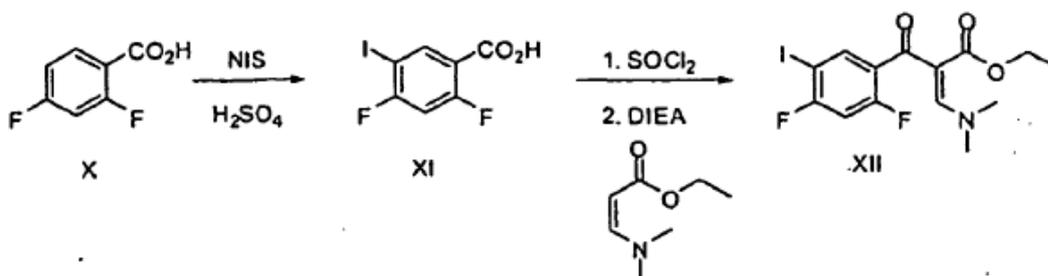
20 [0024] Tales métodos pueden llevarse a cabo utilizando reactivos y/o intermedios deuterados correspondientes y opcionalmente otros que contienen isótopos, para sintetizar los compuestos delineados en la presente memoria, o invocando protocolos estándar de síntesis conocidos en la técnica para la introducción de átomos isotópicos a una estructura química. Ciertos intermediarios se pueden utilizar con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida, y-cromatografía).

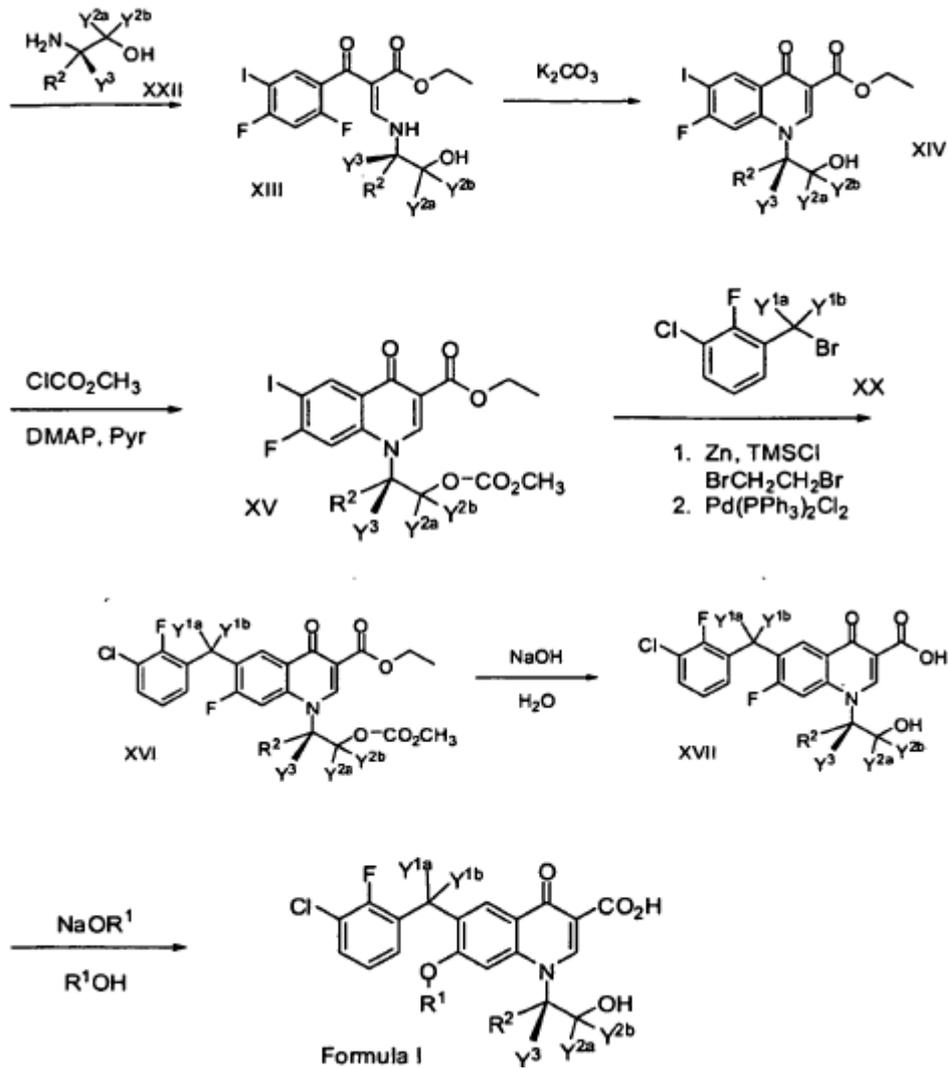
SÍNTESIS DE EJEMPLO

[0025] Los compuestos de esta invención se pueden preparar como se ilustra en las rutas que se muestran a continuación.

Esquema 1: Ruta general para compuestos de Fórmula 1

25

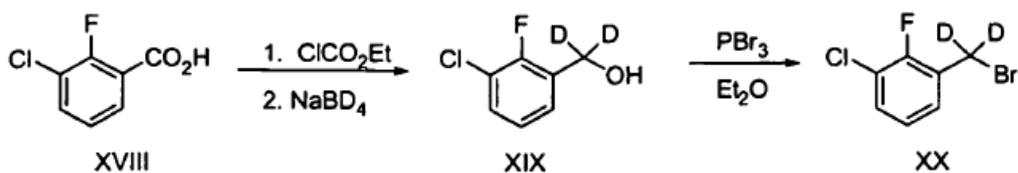




5 [0026] El Esquema 1 muestra una ruta general para preparar compuestos de Fórmula I. Ácido difluorobenzoico **X** es yodado con N-yodosuccinimida en ácido sulfúrico para proporcionar **XI**, que luego se convierte in situ en el cloruro ácido y se trata con el éster de acrilato dimetilamino para proporcionar **XII**. El compuesto **XII** se trata con el apropiado valinol sustituido **XXII** para producir **XIII**. La ciclización en presencia de carbonato de potasio da **XIV**, que luego se protege como el carbonato de metilo **XV** por reacción con cloroformiato de metilo. La conversión del bromuro de bencilo **XX** apropiadamente sustituido al bromuro de zinc seguido por acoplamiento de Negishi da **XVI**, que después se desprotege a **XVII** con hidróxido de sodio acuoso. El desplazamiento del fluoruro con el alcóxido apropiado proporciona compuestos de la Fórmula I.

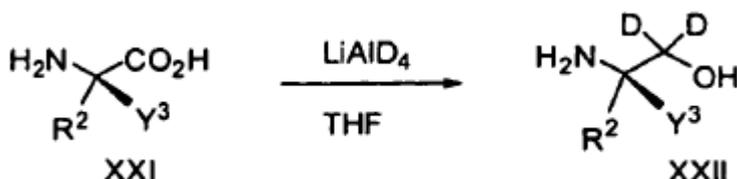
10

Esquema 2: Preparación de bromuro de bencilo **XX**



- 5 **[0027]** El esquema 2 muestra la preparación de bromuro de bencilo XX. Ácido benzoico disponible comercialmente XVIII puede ser reducido al d_2 -bencil alcohol XIX usando el método de Kikuo, I et al, Chem. Pharm Bull, 1968, 16: 492-497 sustituyendo borohidruro de sodio por borodeuteruro de sodio. Alcoholes bencílicos como XIX se pueden convertir fácilmente a bromuros bencílicos de acuerdo con los métodos descritos por Naganawa, A et al, Bioorg Med. Chem., 2006, 14:7774-7789; y Chesta, CA et al, JACS, 2007, 129: 5012-5022, que proporciona XX, donde Y^{1a} e Y^{1b} son simultáneamente deuterio.

Esquema 3: Preparación de valinol XXII



- 10
- [0028]** El Esquema 3 muestra la preparación del valinol **XXII**; La reducción de valina (**XXI**) a d_2 -Valinol **XXII** con deuteruro de litio y aluminio es descrita por Boyd, E et al, Tet Asym, 2007, 17: 3406-3422 y produce un reactivo en el que Y^{2a} e Y^{2b} son simultáneamente deuterio. Este método también puede ser usado para convertir otras valinas XXI debidamente deuterada en otras versiones deuteradas de XXII.
- 15 **[0029]** Las enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no se pretende que sean limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas de la presente memoria muestran variables que se definen proporcionalmente con definiciones de grupos químicos (fracciones, átomos, etc) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos del presente documento, sean identificadas por el mismo nombre de variable (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , etc) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto normal en la técnica. Métodos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula I y sus precursores sintéticos, incluidos los de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas de este documento, están dentro de los medios de químicos de experiencia ordinaria en la técnica. Los métodos para optimizar condiciones de reacción y, si necesario, minimizar subproductos competidores, son conocidos en la técnica. Además de las referencias sintéticas aquí citadas, pueden ser determinados esquemas y protocolos de reacción por el experto en la técnica mediante el uso de software de base de datos direccionable por estructura disponible en el comercio, por ejemplo, SciFinder® (CAS división de la American Chemical Society), STN® (CAS división de la American Chemical Society), CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o motores de búsqueda de Internet, tales como Google® o bases de datos de palabras clave tales como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
- 20
- 25
- 30 **[0030]** Los métodos descritos en este documento también pueden incluir adicionalmente pasos, ya sea antes o después de los pasos descritos aquí específicamente, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis de los compuestos en la presente memoria. Además, varias etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia alterna o con el fin de dar los compuestos deseados. Transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW et al, Protective Groups in Organic. Síntesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al, Fieser y Fieser de Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994), y L Paquette, ed, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y las ediciones posteriores de los mismos.
- 35
- 40 **[0031]** Combinaciones de sustituyentes y variables previstos por esta invención son sólo los que dan lugar a la formación de compuestos estables.

COMPOSICIONES

- 45 **[0032]** La invención proporciona también composiciones libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, incluyendo cualquiera de las fórmulas en la presente memoria), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en el que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo(s) es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor de los mismos en una cantidad utilizada en el medicamento.

- 5 **[0033]** Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, estearato de aluminio, alúmina, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, magnesio trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poli-acrilatos, ceras, polímeros bloque polietileno- polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.
- 10 **[0034]** Si es necesario, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en la composición farmacéutica se pueden mejorar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Consulte "Formulaciones orales a base de lípidos: Aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua (Medicamentos y las ciencias farmacéuticas)" David J. Hauss, ed Informa Healthcare, 2007; y " El papel de excipientes lipídicos en Modificación de entrega oral y parenteral de fármaco:. Principios básicos y ejemplos biológicos", Kishor Wasan M., ed Wiley-Interscience, 2006.
- 15 **[0035]** Otro método conocido para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como Lutrol™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de EE.UU. 7.014.866, y las publicaciones de patentes de Estados Unidos 20060094744 20060079502.
- 20 **[0036]** Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas que se exponen se administra por vía transdérmica (por ejemplo, utilizando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en 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, Pharmaceutical Sciences de Remington, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17^a ed. 1985).
- 25 **[0037]** Tales métodos preparativos incluyen el paso de poner en asociación con la molécula a administrar ingredientes tales como el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación los ingredientes activos con portadores líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.
- 30 **[0038]** En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas, o comprimidos conteniendo 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 aceite-en-agua, una emulsión líquida de agua en aceite; envasadas en liposomas, o como un bolo, etc. Cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que beneficiosamente pueden aumentar la tasa de absorción de compuesto.
- 35 **[0039]** En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio, se añaden también normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen almidón de maíz seco y lactosa. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo es combinado con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, ciertos edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes se pueden añadir.
- 40 **[0040]** Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas 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.
- 45 **[0041]** Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en dosis múltiples o en dosis individuales, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.
- 50 **[0042]** Este tipo de soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una solución acuosa inyectable estéril o una suspensión oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas usando dispersantes o agentes humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril o suspensión inyectable en un
- 55

diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, puede ser empleado cualquier aceite blando incluyendo mono o diglicéridos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales 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.

[0043] 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 no están limitados a, manteca de cacao, cera de abejas y glicoles de polietileno.

[0044] Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Las composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y / u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y AC Zaffaroni, Patente de EE.UU. 6.803.031, cedida a Alexza Molecular Delivery Corporation.

[0045] La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la 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 vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser formulada con una adecuada loción o crema que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente por el tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética también se incluyen en esta invención.

[0046] La aplicación terapéutica de los sujetos puede ser local, de manera que se administra en el sitio de interés. Varias técnicas se pueden utilizar para proporcionar las composiciones del sujeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel Pluronic, stents, polímeros de liberación sostenida de fármaco u otro dispositivo que provea acceso interno.

[0047] Así, de acuerdo todavía con otra realización, los compuestos de esta invención se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents, o catéteres. Los revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en la técnica y se ejemplifican en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026, y 5.304.121. Los revestimientos son normalmente poliméricos con materiales biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar además cubiertos por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones para impartir liberación controlada de las características en la composición. Revestimientos para dispositivos invasivos se incluirán dentro de la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como estos términos se utilizan en la presente memoria.

[0048] Según otra realización, la invención proporciona un método para revestir un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de revestimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la técnica que el revestimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

[0049] Según otra realización, la invención proporciona un método de impregnación de un dispositivo implantable de liberación de fármaco que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de esta invención. Dispositivos implantables de liberación de fármacos incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímeros biodegradables, cápsulas de polímero difusibles no degradables y obleas de polímeros biodegradables.

[0050] Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con compuesto o con una composición que comprende un compuesto de esta invención, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

- [0051] Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnada con o que contiene una composición o que comprende un compuesto de esta invención, de manera que dicho compuesto se libera desde dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.
- 5 [0052] Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la retirada del órgano del paciente, tal órgano o tejido puede ser bañado en un medio que contiene una composición de esta invención; una composición de esta invención puede ser pintada en el órgano, o una composición de esta invención se puede aplicar de cualquier otra manera conveniente.
- 10 [0053] En otra realización, una composición de esta invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede seleccionar de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que elvitegravir. Tales agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con elvitegravir, incluyendo pero no limitados a, aquellos descritos en el documento WO 2005112930.
- [0054] Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de la infección por VIH.
- 15 [0055] En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona entre ritonavir, darunavir, tipranavir y combinaciones de los mismos.
- [0056] En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los anteriormente descritos agentes terapéuticos segundos, en donde el compuesto terapéutico y el segundo agente se asocian entre sí. El término "asociados entre sí" como se utiliza aquí significa que las formas de dosificación separadas se empaquetan juntas o unidas de otro modo entre sí de manera que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están destinadas a ser vendidas y administradas juntas (en menos de 24 horas entre ellas, de forma consecutiva o simultánea).
- 20 [0057] En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación adecuado, es suficiente para tratar (profiláctica o terapéuticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno a tratar, prevenir el avance del trastorno a tratar, causar la regresión de la enfermedad a tratar, o mejorar o aumentar el efecto profiláctico o terapéutico (s) de otra terapia.
- 25 [0058] La interrelación de dosis para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. El área de superficie corporal puede ser aproximadamente determinada a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970, 537.
- 30 [0059] En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede variar de unos 0,5 mg a unos 8000 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas de la gama es de unos 5 a 4000 mg, o de 10 a 1600 mg, o más específicamente de 50 a 800 mg por tratamiento. El tratamiento generalmente se administra una o dos veces al día.
- 35 [0060] Las dosis efectivas también variarán, tal como reconocerán los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades que se tratan, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y estado de salud general del paciente, el uso excipiente, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico tratante. Por ejemplo, una guía para seleccionar una dosis eficaz puede ser determinada por referencia a la información de prescripción del elvitegravir.
- 40 [0061] Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente 20% y 100% de la dosificación normalmente utilizada en un régimen de monoterapia usando sólo dicho agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz es de entre aproximadamente 70% y 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones normales monoterapéuticas de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells et al., eds, Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Connecticut (2000); PDR Pharmacopoeia Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, California (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan aquí por referencia en su totalidad.
- 45 [0062] Se espera que algunos de los agentes terapéuticos segundos de referencia anterior actúen de forma sinérgica con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurre, se permitirá la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reducirá respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar efectos tóxicos secundarios con el segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, las mejoras sinérgicas en eficacia, mayor facilidad de administración o el uso y/o
- 50 gasto global reducido de preparación de compuesto o formulación.
- 55

TRATAMIENTO

[0063] En otra realización, la invención proporciona un compuesto para uso en la inhibición de la actividad de la integrasa del VIH en una célula infectada con el VIH, comprendiendo poner en contacto la célula con uno o más compuestos de la reivindicación 1.

5 **[0064]** Según otra realización, la invención proporciona el compuesto o composición de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad que es tratada por elvitegravir beneficiosamente en un paciente que lo necesite que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de esta invención. Tales enfermedades son bien conocidas en la técnica y se describen en, pero no se limitan a las siguientes patentes y solicitudes publicadas: WO2005113509, y WO 2007089030. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, la infección por VIH.

10 **[0065]** En una realización particular, el compuesto o composición de esta invención es para uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente en necesidad del mismo.

15 **[0066]** Los usos aquí delineados también incluyen aquellos en los que se identifica al paciente como en necesidad de un particular tratamiento. La identificación de un paciente en necesidad de tal tratamiento puede ser a juicio de un paciente o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por una prueba o método de diagnóstico).

20 **[0067]** En otra realización, cualquiera de los usos anteriores del tratamiento comprende la etapa adicional de coadministrar a dicho paciente uno o más agentes terapéuticos segundos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para coadministración con elvitegravir. La elección del segundo agente terapéutico depende también de la enfermedad o afección particular a tratar. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los usos de esta invención son los descritos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprende un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

25 **[0068]** En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen coadministración de un compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico para el tratamiento de las afecciones siguientes: infección por VIH (ritonavir, darunavir, tipranavir o cualquier combinación de los mismos).

30 **[0069]** El término "coadministrado" como se utiliza aquí significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (por ejemplo, una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describió anteriormente) o como formas separadas de dosificación múltiple. Alternativamente, el agente adicional se puede administrar antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el segundo agente terapéutico (s) se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye la administración por separado 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 del tratamiento.

40 **[0070]** Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los expertos en la técnica y orientación para la dosificación se puede encontrar en las patentes y solicitudes de patente publicadas referenciadas aquí, así como en Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2^a edición, Appleton y Lange, Stamford, Connecticut (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, California (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro de la competencia del experto en la materia determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima del segundo agente terapéutico.

45 **[0071]** En una realización de la invención, donde se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menor que la que sería su cantidad eficaz donde el segundo agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que la que sería su cantidad eficaz donde el compuesto de esta invención no se administra. De esta manera, los efectos secundarios indeseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes pueden minimizarse. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes mejorados de dosificación y/o costo de fármacos reducido) serán evidentes para los expertos en la técnica.

50 **[0072]** En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I solo o junto con uno o más de los anteriormente descritos agentes terapéuticos segundos en la fabricación de un medicamento, ya sea como una sola composición o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma antes establecido. Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos definido en la presente memoria.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y KITS

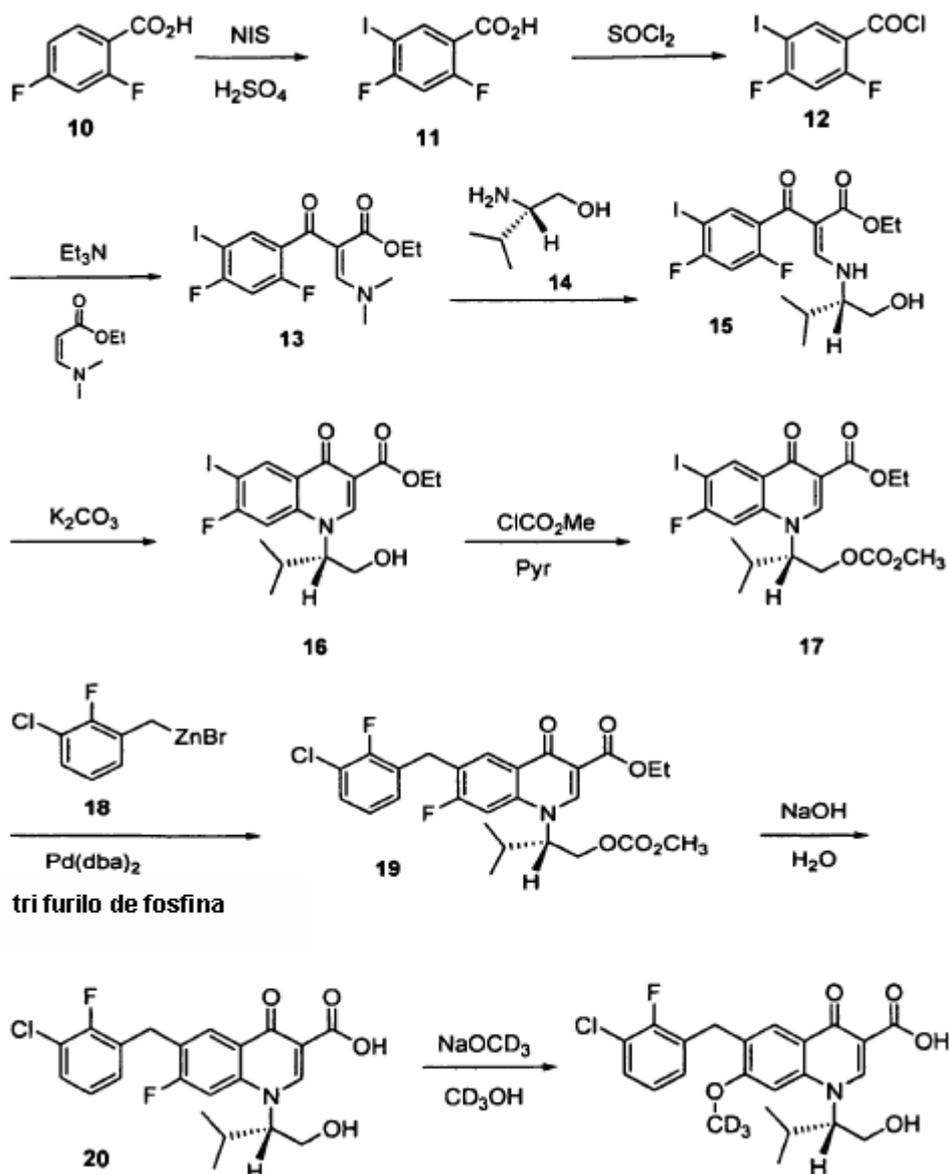
- [0073]** Los compuestos y composiciones de esta invención son también útiles como reactivos en métodos para determinar la concentración de elvitegravir en solución o muestra biológica tal como plasma, examinar el metabolismo de elvitegravir y otros estudios analíticos.
- 5 **[0074]** De acuerdo con una realización, la invención proporciona un método de determinar la concentración, en una solución o una muestra biológica, de elvitegravir, que comprende las etapas de:
- a) añadir una concentración conocida de un compuesto de Fórmula I a la solución de muestra biológica;
 - b) someter la solución o muestra biológica a un dispositivo de medición que distingue elvitegravir de un compuesto de Fórmula I;
- 10 c) calibrar el dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de Fórmula I con la concentración conocida del compuesto de Fórmula I añadido a la muestra o solución biológica, y
- d) medir la cantidad de elvitegravir en la muestra biológica con dicho dispositivo de calibrado de medición; y
 - e) determinar la concentración de elvitegravir en la solución de muestra usando la correlación entre cantidad detectada y concentración obtenida para un compuesto de Fórmula I.
- 15 **[0075]** Los aparatos de medición que pueden distinguir entre elvitegravir del correspondiente compuesto de fórmula I incluyen cualquier dispositivo de medición que puede distinguir entre dos compuestos que difieren entre sí únicamente en abundancia isotópica. Ejemplos de dispositivos de medición incluyen un espectrómetro de masas, espectrómetro de RMN, o un espectrómetro IR.
- 20 **[0076]** En otra realización, la invención proporciona un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I que comprende las etapas de poner en contacto el compuesto de Fórmula I con una fuente de enzimas metabolizantes durante un período de tiempo y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I después del período de tiempo.
- 25 **[0077]** En una realización relacionada, la invención proporciona un método para evaluar la estabilidad metabólica después de administrar un compuesto de Fórmula I. Este método comprende las etapas de obtener una muestra de suero, orina o heces del paciente en un período de tiempo después de la administración del compuesto de Fórmula I al sujeto, y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I en la muestra de suero, orina o heces.
- 30 **[0078]** La presente invención también proporciona kits para uso para tratar la infección por VIH. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, donde dicha composición farmacéutica está en un recipiente, y (b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar la infección por VIH.
- 35 **[0079]** El recipiente puede ser cualquier recipiente o aparato u otro sellado o sellable que puede contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, ampollas, botellas divididas o en varias cámaras, en donde cada división o cámara comprende una única dosis de dicha composición, un paquete de aluminio dividido en el que cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa una dosis única de dicha composición. El recipiente puede ser de cualquier forma convencional como se conoce en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, vidrio o una botella de plástico o un tarro, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener un "relleno" de comprimidos para colocación en un recipiente diferente), o un envase blíster con dosis individuales para presionar fuera del envase de acuerdo con un esquema terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional, generalmente no se utiliza para contener una suspensión líquida. Es factible que se puedan usar juntos más de un contenedor en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que es a su vez contenida en una caja. En una realización, el recipiente es un paquete blíster. Los kits de la presente invención también pueden comprender un dispositivo para administrar o 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 recipiente con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o de administración adecuado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.
- 45 **[0080]** En ciertas realizaciones, los kits de esta invención pueden comprender en un recipiente separado, un segundo agente terapéutico, tal como uno de los enumerados anteriormente para su uso para la administración conjunta con un compuesto de esta invención.
- 50

EJEMPLOS

[0081] Ejemplo comparativo 1 Síntesis de (S) -6 - , (3-cloro-2-fluorobenci) -1 - (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il) -7 - (metoxi-d3 Ácido)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3- ácido carboxílico (112). El compuesto 112 se preparó como se describe en el Esquema

5 4 a continuación. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

Esquema 4:



10 **[0082]** Síntesis de ácido 2,4-difluoro-5-yodobenzoico (11). Ácido 2,4-difluorobenzoico 10 (45,0 g, 285 mmol) se
 15 disolvió en ácido sulfúrico concentrado (360 ml) a 0 ° C y N-yodosuccinimida (NIS, 64 g, 284 mmol) se añadió en
 porciones a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (ta) y se agitó 4 horas (h). La mezcla se vertió
 en agua helada (aproximadamente 1000 ml) y se añadió 10% de solución acuosa de carbonato sódico (80
 ml). Después de que la mezcla se agitara durante 0,5 h, el precipitado se filtró, se lavó con agua (aproximadamente
 2000 ml), luego se secó a 50°C en un horno de convección durante 2 días para proporcionar 76,3 g (94%) de 11
 como un sólido gris.

- 5 **[0083] Síntesis de cloruro de 2,4-difluoro-5-yodobenzoilo (12).** A una solución de 11 (74,0 g, 260 mmol) en tolueno (370 ml) se añadió cloruro de tionilo (95 ml, 1300 mmol) en DMF (2,5 ml, 26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 60°C y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se concentró a presión reducida y el cloruro de tionilo residual se co-evaporó con tolueno (2 x 120 ml) para dar 12 crudo que se utilizó sin purificación.
- 10 **[0084] Síntesis de (Z)-Etil 2-(2,4-difluoro-5-yodobenzoil)-3-(dimetilamino) acrilato (13)** Crudo 12 fue disuelto en THF (185 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de etil 3-dimetilaminoacrilato (41,0 g, 286 mmol) y trietilamina (44 ml, 316 mmol) en THF (185 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. El crudo producto se trituró con MTBE para dar 65,2 g (61%) de 13 como un sólido gris.
- 15 **[0085] Síntesis de (S, Z)-etil 2-(2,4-difluoro-5-yodobenzoil)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino) acrilato (15).** Una solución de 13 (14,6 g, 35,6 mmol) y (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (14) (3,95 g, 36,7 mmol) en THF (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (min). La mezcla se concentró a presión reducida para dar 15 como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.
- 20 **[0086] Síntesis de (S)-etil 7-fluoro-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (16).** Carbonato de potasio (5,0 g, 36,2 mmol) se añadió a 15 crudo disuelto en DMF (36 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 22 h. Agua (120 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (120 ml) y EtOAc (20 ml). El sólido se suspendió en EtOAc (70 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se suspendió en MTBE (70 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío para dar 13,4 g (85%, mayor que 98% de pureza) de 16 como un sólido blanco.
- 25 **[0087] Síntesis de (S)-etil 7-fluoro-6-yodo-1-(1-(metoxicarbonilo)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinoline-3-carboxilato (17).** A una solución de 16 (13,4 g, 29,9 mmol) y piridina (9,7 ml, 120 mmol) en cloroformo anhidro (60 ml) a 0 ° C se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (9,2 ml, 120 mmol) en cloroformo (30 ml). La mezcla se agitó 1 hora a 0°C, y luego se lavó con HCl₂N (2 x 60 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite (mezcla de 16 y 17) se trató con piridina (5 ml, 62 mmol) y cloroformiato de metilo (4,6 ml, 60 mmol) bajo las mismas condiciones anteriores otras cuatro veces para conseguir aproximadamente el 90% de conversión. El producto bruto, un aceite de color amarillo, se purificó en un sistema de cromatografía AnaLogix con 33-50% EtOAc / heptano para dar 7,6 g (50%, mayor que 98% de pureza) de 17 como un aceite incoloro.
- 30 **[0088] Síntesis de (S)-Etil 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-fluoro-1-(1-metoxicarbonilo)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (19).** Una solución de dibromoetano (0,01 ml, 0,11 mmol) y 1 M TMSCI en THF (0,2 ml, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de Zn (200 mg, 3,06 mmol) en THF (5 ml) a ta y la mezcla resultante se calentó a 65°C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a ta y una solución de 3-cloro-2-fluorobencil bromuro (700 mg, 3,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió con agitación continua hasta que todo el Zn se había disuelto (aproximadamente 1,5 hr). A la suspensión gris resultante de (3-cloro-2-fluorobencil)-zinc (II) de bromuro 18 se añadió una solución de 17 (1,22 g, 2,4 mmol), Pd (dba)₂ (70 mg, 0,12 mmol) y trifurilfosfina (56 mg, 0,24 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante aproximadamente 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) para sofocar la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). El extracto orgánico combinado de fases se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El producto bruto se purificó en un sistema de cromatografía de AnaLogix eluyendo con 33-50% de EtOAc / heptano para dar 680 mg (54%, mayor de 98% de pureza) de 19 como un aceite incoloro.
- 35 **[0089] Síntesis de (S) -6 - (3-cloro-2-fluorobencil)-7-fluoro-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroxitamina -droquinoline ácido-3-carboxílico (20).** A una solución de 19 (270 mg, 0,52 mmol) en 2-propanol (5 ml) se añadió 4N hidróxido de sodio (1 ml) y la solución se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl₂N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se concentró a presión reducida para dar 220 mg (95%, 98% de pureza) de 20 como un sólido blanco.
- 40 **[0090] Síntesis de (S) -6 - (3-cloro-2-fluorobencil) -1 - (1-hidroxi-3-metilbutan-2-il) -7 - (metoxi-d₃)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico (112).** Sodio (90 mg, 3,9 mmol) se añadió a CD₃OH (Cambridge Isotopes, 99,5% de átomos D) (1 ml) a 0°C. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se calentó a ta y se agitó hasta que el sodio se hubo disuelto (aproximadamente 2 h). La solución de NaOCD₃/ CD₃OH se añadió a una solución de 20 (180 mg, 0,41 mmol) en CD₃OH (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se calentó entonces a 65°C durante 3 h en cuyo momento LCMS mostró que la reacción era completa. La mezcla se enfrió a ta, se acidificó con HCl₂N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en un sistema de cromatografía de AnaLogix con MeOH al 3-5% / DCM, para dar 60 mg (32%, 98% de pureza) de 112 como un blanco sólido de tipo gel. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,72 a 0,74 (m, 3H), 1,15-1,17 (M, 4H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,82 a 4,90 (m, 1H), 5,17-5,21 (m, 1H), 7,16 -7,27 (m, 2H), 7,46 hasta 7,51 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,88

(s, 1H), 5,43(s,1H) **HPLC** (método: 20 mm C18-RP columna - método de gradiente. 2-95% de ACN + 0,1% de ácido fórmico en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN 95%; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,82 min, 98% de pureza. MS (M + H): 451,2.

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD METABÓLICA

5 **[0091]** Ciertos *estudios in vitro* del metabolismo del hígado se han descrito previamente 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..

10 **[0092] Ensayo microsomal:** microsomas de hígado humano (20 mg / ml) se obtuvieron de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Fosfato dinucleótido de adenina β-nicotinamida, forma reducida (NADPH), cloruro de magnesio (MgCl₂), y dimetil sulfóxido (DMSO) fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

15 **[0093] Determinación de la estabilidad metabólica:** 7,5 mM de soluciones madre de los compuestos de ensayo se preparan en DMSO. Los 7,5 mM de soluciones madre se diluyeron a 50 μM en acetonitrilo (ACN). Los 20 mg / ml de microsomas hepáticos humanos se diluyen a 0,625 mg / ml en tampón fosfato 0,1 M de potasio, pH 7,4, que contenía 3 mM MgCl₂. Los microsomas diluidos se añaden a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos por triplicado. 10 μl de los 50 μM del compuesto de ensayo se añaden a los microsomas y la mezcla se precalienta durante 10 minutos. Se iniciaron reacciones por adición de solución de NADPH pre-calentada. El volumen final de la reacción es de 0.5ml y contiene 1 mg / ml de microsomas de hígado humanos, 1 μM de compuesto de ensayo, y 2 mM de NADPH en 0,1 M tampón fosfato de potasio, pH 7,4, y 3 mM MgCl₂. Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C, y 50 ml de alícuotas se retiran a 0, 5, 10, 20, y 30 minutos y se añadieron a placas someras de 96 pocillos que contenían 50 μl de ACN helado con estándar interno para detener las reacciones. Las placas se almacenan a 4°C durante 20 minutos después de lo cual 100 μL de agua se añaden a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para sedimentar las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfieren a otra placa de 96 pocillos y se analizaron para las cantidades de matriz restante por LC-MS/MS utilizando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-systems.

25 **[0094] Análisis de datos:** Los *in vitro* t_{1/2}s para los compuestos de ensayo se calculan de las pendientes de la regresión lineal de % madre restante (ln) vs relación de tiempo de incubación.

$$\text{in vitro } t_{1/2} = 0.693/k$$

k = - [pendiente de la regresión lineal de % de matriz restante (ln) vs tiempo de incubación]

30 **[0095]** El análisis de datos se realizó mediante software de Microsoft Excel.

35 **[0096]** La estabilidad metabólica de los compuestos de la Fórmula I se ensaya usando acumulación de incubaciones de microsomas hepáticos. Un completo análisis LC-MS se realiza a continuación para detectar metabolitos principales. Las muestras de los compuestos de ensayo, expuestas a microsomas de hígado humano agrupados, se analizan mediante detección HPLC-MS (o MS / MS). Para la determinación de la estabilidad metabólica, se utiliza monitorización de reacción múltiple (MRM) para medir la desaparición de los compuestos de ensayo. Para detección de metabolitos, escaneos completos Q1 se utilizan como registros de reconocimiento para detectar los metabolitos principales.

40 **[0097] Ensayo SUPERSOMES™.** Varios SUPERSOMES™ específicos de citocromos P450 humanos se compran de Gen-test (Woburn, MA, EE.UU.). Un 1,0 ml de mezcla de reacción que contenía 25 pmoles de SUPERSOMES™, 2,0 mM NADPH, 3.0mm MgCl, y 1 μM de un compuesto de Fórmula I en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) se incubaba a 37°C en triplicado. Los controles positivos contienen 1 μM de elvitegravir en lugar de un compuesto de fórmula I. Los controles negativos utilizan Control Insect Cell Cytosol (microsomas de células de insecto que carecían de cualquier enzima metabólica humana) comprados a Gentest (Woburn, MA, EE.UU.). Alícuotas (50 μl) se eliminan de cada muestra y se colocan en pocillos de una placa de múltiples pocillos en diversos momentos (por ejemplo, 0, 2, 5, 7, 12, 20, y 30 minutos) y para cada alícuota se añaden 50 μl de acetonitrilo helado con 3 μM de haloperidol como un estándar interno para detener la reacción.

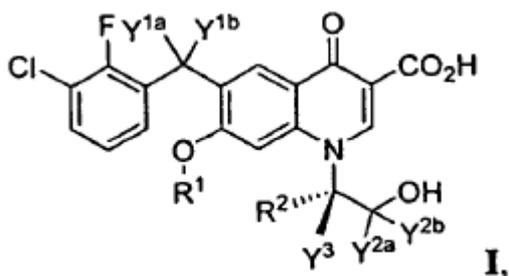
45 **[0098]** Las placas que contenían las alícuotas extraídas se colocan en un congelador a -20°C durante 15 minutos para enfriar. Después de enfriar, 100 μl de agua desionizada se añaden a todos los pocillos de la placa. Las placas se centrifugaron en la centrifugadora durante 10 minutos a 3000 rpm. Una porción del sobrenadante (100 ml) se retiró a continuación, se colocó en una placa nueva y se analizó mediante espectrometría de masas.

50 **[0099]** Sin descripción adicional, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos, realizar y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Se debe entender que la discusión y los ejemplos anteriores sólo presentan una descripción detallada

de ciertas formas de realización preferidas. Será evidente para los expertos en la técnica que varias modificaciones y equivalentes se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las patentes, artículos de revistas y otros documentos descritos o citados anteriormente se incorporan aquí como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 en el que el compuesto es el compuesto 107, el cual se expone en la tabla siguiente:

Compuesto	R ¹	R ²	Y ^{1a}	Y ^{1b}	Y ^{2a}	Y ^{2b}	Y ³
107	CH ₃	(CD ₃) ₂ CD-	H	H	D	D	D

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y cuando una posición se designa como D o deuterio, la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio.

- 10 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
- 3.** Una composición farmacéutica libre de pirógeno que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 4.** La composición de la reivindicación 3, que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de la infección por VIH.
- 15 **5.** La composición de la reivindicación 4, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consta de: ritonavir; darunavir; tipranavir, y cualquier combinación de los mismos.
- 6.** Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la inhibición de la actividad de la integrasa del VIH en una célula infectada con un virus VIH.
- 20 **7.** Un compuesto de la reivindicación 1 o una composición de la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente en necesidad del mismo.
- 8.** El compuesto o composición de la reivindicación 7, en el que el uso comprende además para coadministración al paciente en necesidad del mismo un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de la infección por VIH.
- 9.** El compuesto o composición de la reivindicación 8, en el que el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consta de ritonavir; darunavir; tipranavir, y cualquier combinación de los mismos.