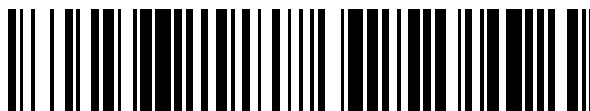


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 654**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09771847 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2247601**

54 Título: **Tiazopirimidinonas y uso de las mismas**

30 Prioridad:

02.07.2008 AU 2008903405
20.03.2009 US 161931

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2013

73 Titular/es:

AVEXA LIMITED (100.0%)
576 Swan Street
Richmond, VIC 3121, AU

72 Inventor/es:

DEADMAN, JOHN, JOSEPH;
JONES, ERIC, DALE;
LE, GIANG THANH;
RHODES, DAVID, IAN;
THIENTHONG, NEERANAT;
VAN DE GRAFF, NICHOLAS, ANDREW y
WINFIELD, LISA, JANE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 408 654 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

Tiazopirimidinonas y uso de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una clase de compuestos útiles en el tratamiento de infecciones víricas, particularmente las infecciones por VIH que muestran resistencia a los inhibidores de VIH conocidos.

10 Antecedentes de la invención

El retrovirus denominado "virus de la inmunodeficiencia humana" o "VIH" es el agente etiológico de una enfermedad compleja que destruye progresivamente el sistema inmune. Esta enfermedad se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o SIDA. En diciembre de 2005, se estimaba que 40 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo y que se producían 3 millones de muertes anualmente.

Una característica de la replicación del retrovirus incluye la transcripción inversa del genoma vírico en ADN provírico y su integración con el genoma de la célula hospedadora. Estas etapas son necesarias para la replicación del VIH y están mediadas por enzimas que codifican el virus, la transcriptasa inversa y la integrasa, respectivamente.

La infección por VIH sigue una ruta de unión de la partícula del virus a los receptores y correceptores de la superficie celular, dando como resultado la fusión de la partícula del virus con la célula. El contenido del virus se libera al interior del citoplasma, donde se produce la transcripción inversa del genoma del VIH. Mediante una serie de etapas, se produce una copia del ADN provírico bicatenario. El ADN provírico se transporta hasta el núcleo en un complejo denominado complejo de preintegración (CPI) que contiene la integrasa y otras proteínas víricas y, posiblemente, proteínas celulares. Una vez en el interior del núcleo, el ADN provírico se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la acción de la integrasa. Una vez integrado, se puede producir la transcripción y traducción del genoma vírico, dando como resultado la protección de las proteínas víricas y un nuevo ARN genómico vírico. Estas proteínas y el genoma se ensamblan en la superficie celular y, dependiendo del tipo de célula, posiblemente en otros compartimentos membranosos intracelulares. Las partículas ensambladas brotan posteriormente de la célula y, durante este proceso o poco después, maduran para dar partículas infecciosas de VIH mediante la acción de la proteasa vírica.

La integración del genoma provírico en el genoma de la célula hospedadora requiere la acción de una integrasa que lleve a cabo este proceso en al menos tres etapas, posiblemente en cuatro. La primera etapa implica el ensamblaje del genoma vírico en un complejo estable de nucleoproteína, en segundo lugar, el procesamiento de dos nucleótidos desde el extremo 3' del genoma para dar extremos escalonados con restos OH libres en 3', y en tercer lugar, la transferencia de estos extremos en el genoma de la célula hospedadora. La etapa final implica el llenado de huecos y la reparación del sitio de inserción en el genoma de la célula hospedadora. Siguen existiendo dudas sobre la forma en que la integrasa realiza su etapa final, o si esto se lleva a cabo mediante enzimas de reparación celular.

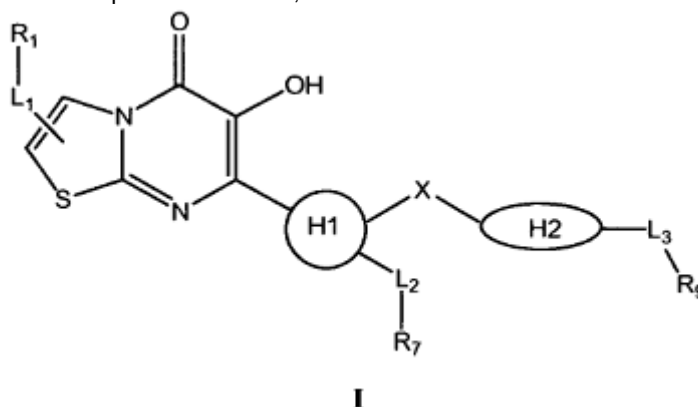
En la actualidad, la infección por VIH se puede tratar con varios inhibidores comercializados dirigidos a la transcriptasa inversa, proteasa o entrada en la célula. Se sabe que el tratamiento de la infección por VIH con estos fármacos, o una combinación de estos fármacos, es un tratamiento eficaz para el SIDA y otras enfermedades similares. Los inconvenientes de los inhibidores actuales incluyen la rápida emergencia y el aumento de casos de resistencia y numerosos efectos secundarios.

Se sabe que algunas mutaciones contenidas en la enzima integrasa vírica confieren resistencia a numerosos inhibidores de la integración conocidos y publicados en la bibliografía. En particular, las variantes víricas que contienen la doble mutación Q148H/G140S en la integrasa, y la doble mutación N155H/E92Q en la integrasa representan dos de los virus más frecuentes identificados que suponen un fracaso del tratamiento con Isentress (Raltegravir, MK-0518). El triple mutante Q148K/G140A/E138A también es resistente a Raltegravir. Véase: Kobayashi y col., Antiviral Research, recibido el 17 de abril de 2008, aceptado el 17 de junio de 2008; y Vacca y col.; Discovery of MK-2048 - subtle changes confer unique resistance properties to a series of tricyclic hydroxypyrrole integrase strand transfer inhibitors; Resumen de la 4th IAS Conference on VIH Pathogenesis Treatment and Prevention; 22-25 de Julio de 2007, Sídney, Australia.

Las memorias descriptivas de las Solicitudes de patente provisional australiana con números 2006907283, 2007902479, 2007903401 y 2007904114 y la Solicitud de patente internacional N° PCT/AU2007/001980 que se deriva con prioridad de dichas solicitudes, describe una amplia clase de compuestos que inhiben la actividad de la integrasa del VIH. Ahora, los presentes inventores han determinado que una subclase de estos compuestos son sorprendentemente eficaces (en comparación con otros miembros de la clase) contra variantes víricas que contienen la doble mutación Q148H/G140S de la integrasa, y la doble mutación N155H/E92Q de la integrasa.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un derivado, sal o fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



5 L_1 - R_1 es 0-2 sustituyentes, donde:

10 cada L_1 está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquileno C_{1-3} , $>C=Z$, $-CZ_2-$, $-C(=Z)$ alquileno C_{1-3} , $-CZ_2$ -alquileno C_{1-3} , -alquileno $C_{1-3}-C(=Z)-$, -alquileno $C_{1-3}-CZ_2-$ donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S, NH;

15 cada R_1 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, halo, NR_3R_4 , arilalquilo, $S(O)N_3R_4$, $SO_2NR_3R_4$, SO_2 alquilo C_{1-10} y cicloalquilo C_{5-10} donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos con uno o más átomos de oxígeno;

20 cada uno de R_3 y R_4 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $C_{1-10}NR_5R_6$, $-(CO)(CO)NR_5R_6$; o R_3 y R_4 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, $S(O)$ o $S(O)_2$ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , CO_2 alquilo C_{1-4} , NR_5R_6 ; alquilo $C_{1-4}NR_5R_6$;

25 cada uno de R_5 y R_6 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} , o R_5 y R_6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, $S(O)$ o $S(O)_2$ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} ,

30 cuando R_1 es arilalquilo, el grupo arilo de dicho sustituyente alquilarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-10} , -O-alquilo C_{1-10} , alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, -O-alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, halo, NR_3R_4 , arilalquilo, -O-arilalquilo, $SO_2NR_3R_4$

35 H_1 es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, donde cada heteroátomo se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

40 L_2 - R_1 es 0-2 sustituyentes, donde:

45 cada L_2 está independientemente ausente o es un grupo que consiste en Z, alquileno C_{1-3} , $>C=Z$, $-CZ_2-$, $-C(=Z)$ alquileno C_{1-3} , $-CZ_2$ -alquileno C_{1-3} , -alquileno $C_{1-3}-C(=Z)-$, -alquileno $C_{1-3}-CZ_2-$ donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;

50 cada R_7 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, halo, NR_3R_4 , arilalquilo, $S(O)N_3R_4$, $SO_2NR_3R_4$, SO_2 alquilo C_{1-10} y cicloalquilo C_{5-10} donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo está sustituido con uno o más átomos de oxígeno;

X es CR_8R_8 .

cada uno de R_8 y R_8 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y CH_3 , preferentemente H;

5 H_2 es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 0 y 4 heteroátomos, donde cada heteroátomo se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

L_3-R_9 es 0-3 sustituyentes, donde:

10 cada L_3 está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquileo C_{1-3} , $>C=Z$, $-CZ_2-$, $-C(=Z)$ alquileo C_{1-3} , $-CZ_2$ -alquileo C_{1-3} , -alquileo $C_{1-3}-C(=Z)-$, -alquileo $C_{1-3}-CZ_2-$ donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;

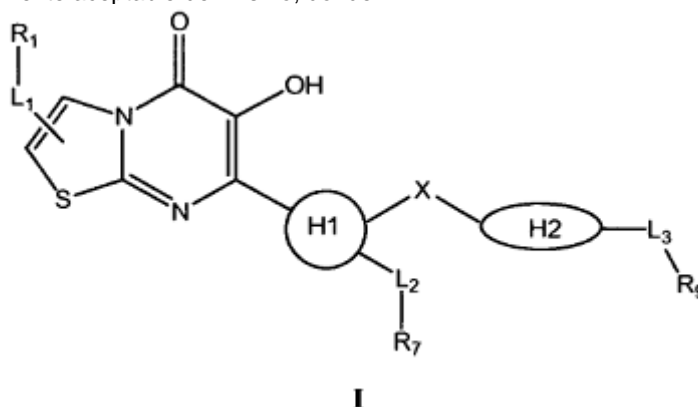
15 cada R_9 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, halo, NR_3R_4 , heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, $S(O)N_3R_4$, $SO_2NR_3R_4$, SO_2 alquilo C_{1-10} y cicloalquilo C_{5-10} donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos con uno o más átomos de oxígeno.

20 En un segundo aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o un derivado, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección vírica en un sujeto.

25 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

30 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un derivado, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



L_1-R_1 es 0-2 sustituyentes, donde:

35 cada L_1 está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquileo C_{1-3} , $>C=Z$, $-CZ_2-$, $-C(=Z)$ alquileo C_{1-3} , $-CZ_2$ -alquileo C_{1-3} , -alquileo $C_{1-3}-C(=Z)-$, -alquileo $C_{1-3}-CZ_2-$ donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S, NH;

40 cada R_1 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo $C_{1-10}NR_3R_4$, halo, NR_3R_4 , arilalquilo, $S(O)N_3R_4$, $SO_2NR_3R_4$, SO_2 alquilo C_{1-10} y cicloalquilo C_{5-10} donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos con uno o más átomos de oxígeno;

45 cada uno de R_3 y R_4 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $C_{1-10}NR_5R_6$, $-(CO)(CO)NR_5R_6$; o R_3 y R_4 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, $S(O)$ o $S(O)_2$ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , CO_2 alquilo C_{1-4} , NR_5R_6 ; alquilo $C_{1-4}NR_5R_6$;

50 cada uno de R_5 y R_6 se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} , o R_5 y R_6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que

contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)₂ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C₁₋₄,

5 cuando R₁ es arilalquilo, el grupo arilo de dicho sustituyente alquilarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₁₀, -O-alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, -O-alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, arilalquilo, -O-arilalquilo, SO₂NR₃R₄

10 H₁ es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, donde cada heteroátomo se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

L₂-R₁ es 0-2 sustituyentes, donde:

15 cada L₂ está independientemente ausente o es un grupo que consiste en Z, alquilenos C₁₋₃, >C=Z, -CZ₂-, -C(=Z)alquilenos C₁₋₃, -CZ₂-alquilenos C₁₋₃, -alquilenos C₁₋₃-C(=Z)-, -alquilenos C₁₋₃-CZ₂- donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;

20 cada R₇ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, arilalquilo, S(O)N₃R₄, SO₂NR₃R₄, SO₂alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₅₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo está sustituido con uno o más átomos de oxígeno;

25 X es CR₈R₈.

cada R₈ y R₈ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, preferentemente H;

30 H₂ es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 0 y 4 heteroátomos, donde cada heteroátomo se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

L₃-R₉ es 0-3 sustituyentes, donde:

35 cada L₃ está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquilenos C₁₋₃, >C=Z, -CZ₂-, -C(=Z)alquilenos C₁₋₃, -CZ₂-alquilenos C₁₋₃, -alquilenos C₁₋₃-C(=Z)-, -alquilenos C₁₋₃-CZ₂- donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;

40 cada R₉ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, S(O)N₃R₄, SO₂NR₃R₄, SO₂alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₅₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos con uno o más átomos de oxígeno.

45 En una realización, L₁-R₁ es un sustituyente.

Preferentemente, L₁ es -CH₂- y R₁ es N-piperidina, N-piperazina, N, N'-metil-piperazina o N-morfolino.

50 Preferentemente, H₁ es un heterociclo aromático de cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en tiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol y tiazol. Más preferentemente, H₁ es tiazol 2,5-sustituido.

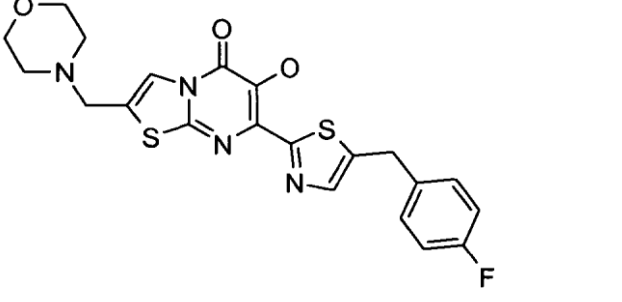
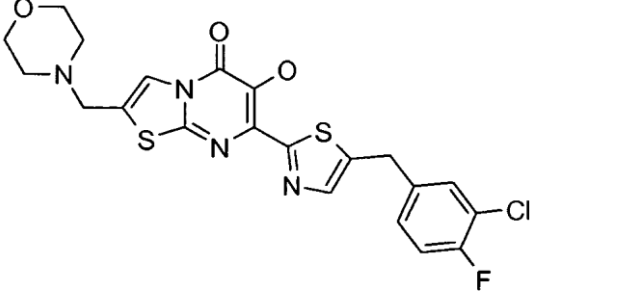
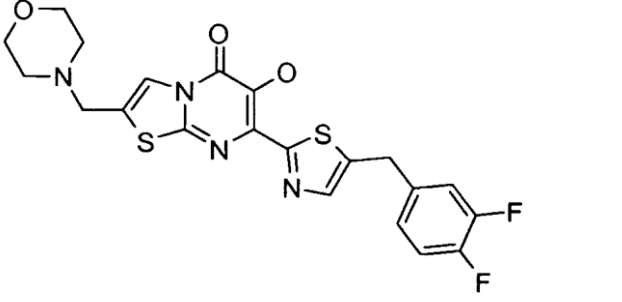
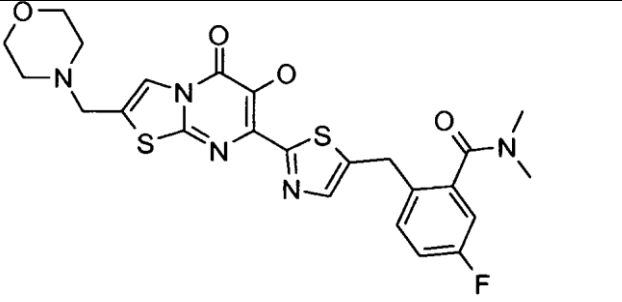
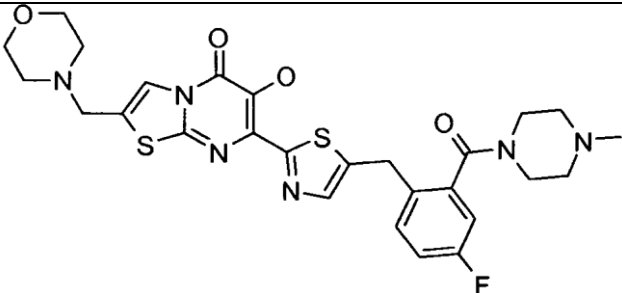
Preferentemente, H₁ es fenilo.

55 En una realización, L₃-R₉ es un sustituyente y es halo, preferentemente cloro o flúor, más preferentemente flúor. En otra realización, L₃-R₉ es al menos dos sustituyentes donde el primer L₃-R₉ es halo y el segundo L₃-R₉, L₃ está ausente o se ha seleccionado entre >C=O y R₉ se ha seleccionado entre el grupo que consiste en halo, NR₃R₄ y SO₂NR₃R₄.

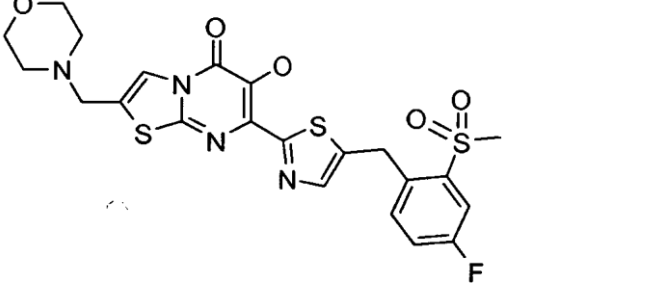
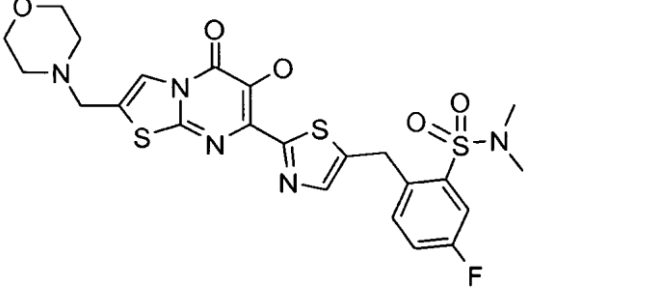
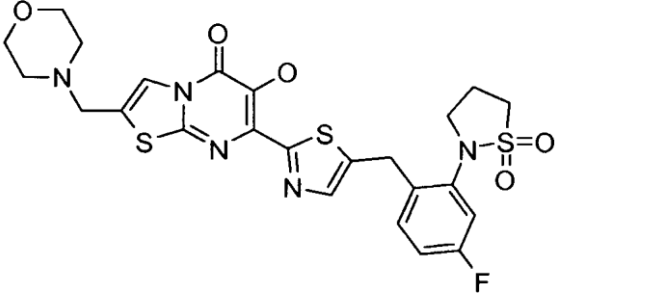
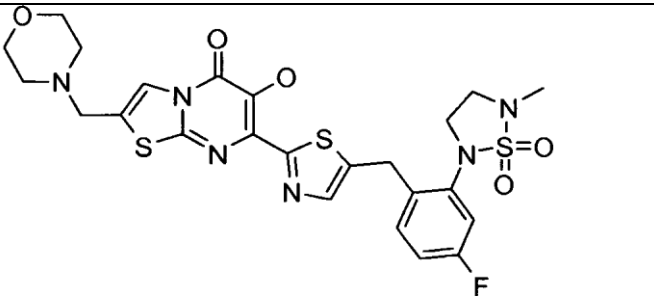
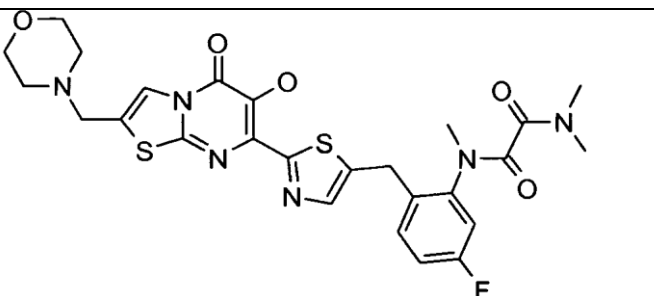
60 En una realización, NR₃R₄ cuando aparece en L₃-R₉ es morfolino, una sulfonamida cíclica de cinco miembros (tal como isotiazolidina) o una sulfonamida cíclica de seis miembros.

En otra realización, L₁-R₁ es un sustituyente donde L₁ está ausente y R₁ es alquilo C₁₋₁₀, preferentemente metilo.

65 Preferentemente, el compuesto se ha seleccionado entre el grupo que consiste en:

	<p>7-[5-(4-Fluoro-bencil)-thiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3-Chloro-4-fluoro-bencil)-thiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-thiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-thiazol-5-ilmetil]-N,N-dimetil-benzamida</p>
	<p>7-[5-[4-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-thiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-metanosulfonyl-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morpholin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida</p>
	<p>7-{5-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-{5-[4-Fluoro-2-(5-metil-1,1-dioxo-lambda*6*-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>N-{5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morpholin-4-ilmetil-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-fenil}-N,N',N'-trimetil-oxalamida</p>

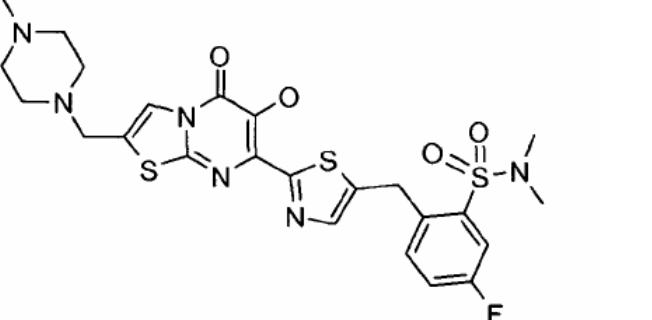
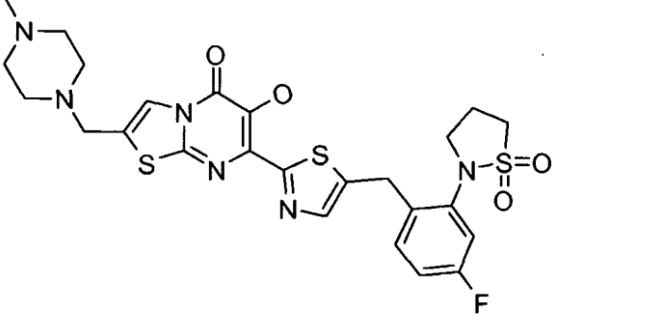
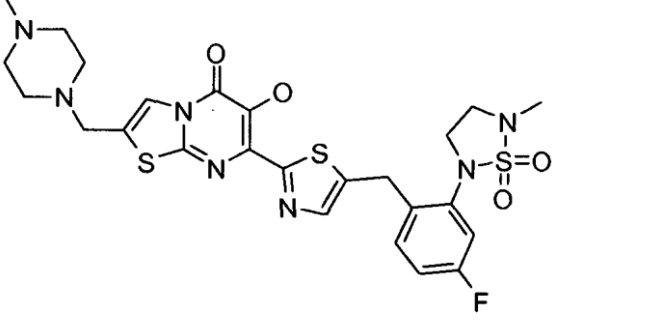
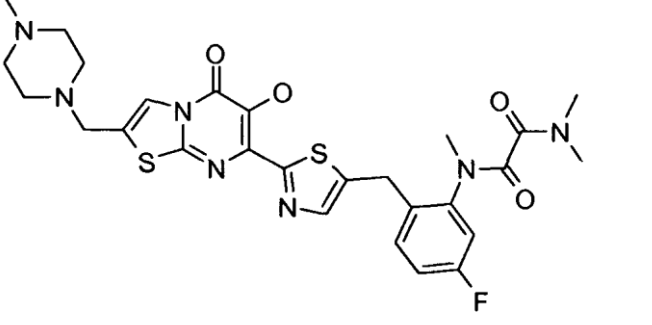
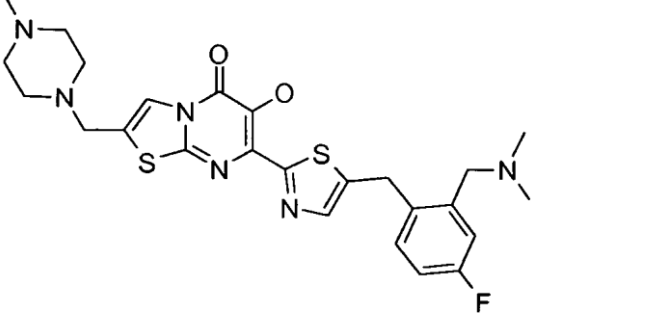
(continuación)

	<p>7-[5-(2-Dimetilaminometil-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-morfolin-4-ilmetil-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-[2-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-isotiazolidin-2-ilmetil)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>N-{5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-bencil}-N,N',N'-trimetil-oxalamida</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	<p>7-[5-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-N,N-dimetil-benzamida</p>
	<p>7-{5-[4-Fluoro-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-metanosulfonil-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
	7-{5-[2-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	7-{5-[4-Fluoro-2-(5-metil-1,1-dioxo-lambda*6*-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	N-(5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-fenil)-N,N',N'-trimetil-oxalamida
	7-[5-(2-Dimetilaminometil-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

(continuación)

	7-[5-(4-Fluoro-2-morfolin-4-ilmetil)-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	7-{5-[2-(1,1-Dioxo-lambda*6*-isotiazolidin-2-ilmetil)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo [3,2-a]pirimidin-5-ona
	N-(5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-bencil)-N,N',N'-trimetil-oxalamida

Se prefieren adicionalmente compuestos de Fórmula (I) tales como los que se definen en los ejemplos.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

10 Tal como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" y "alquileo" utilizados solos o en términos compuestos tales como NH(alquilo) o N(alquilo)₂, se refieren respectivamente a grupos de hidrocarburo monovalente y divalente de cadena lineal o ramificada, que tienen entre 1 y 3, entre 1 y 6, o entre 1 y 10 átomos de carbono según corresponda. Por ejemplo, los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, n-hexilo o 2-, 3-, 4- o 5-metilpentilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono. Los grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, etenilo, alililo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

20 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos C₆-C₁₀, por ejemplo fenilo o naftilo.

25 El término "alquilarilo" incluye, por ejemplo, bencilo.

El término "heterociclo", cuando se usa solo o en palabras compuestas, incluye restos hidrocarburo monocíclicos, policíclicos, condensados o conjugados, C₃₋₆, donde uno o más átomos de carbono (y cuando sea apropiado, los

átomos de hidrógeno unidos a los anteriores) se han sustituido con un heteroátomo de forma que proporcione un resto no aromático. Los enlaces entre los átomos pueden estar saturados o insaturados. Los heteroátomos adecuados incluyen O, N y S. Cuando se han sustituido dos o más átomos de carbono, puede tratarse de dos o más del mismo heteroátomo o diferentes heteroátomos. Los ejemplos adecuados de grupos heterocíclicos pueden incluir pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, quinolinilo, isoquinolinilo, tiomorfolino, dioxanilo, 2,2'-dimetil-[1,3]-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirrolilo, etc.

El término "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Los ejemplos adecuados de grupos heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, tetrazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tioazolilo, tiodiazolilo, etc. El anillo heteroaromático puede estar condensado con un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico aromático, por ejemplo benzofurano.

Salvo que se indique de otra forma, cada grupo alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆, heterociclilo, heteroarilo, alquil C₁-C₃-OH, arilalquilo, OH, Oalquilo C₁-C₃, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂alquilo C₁-C₃, CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₃), CON(alquilo C₁-C₃)₂, trifluorometilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₃) o N(alquilo C₁-C₃)₂. Por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido puede ser un grupo 4-metilfenilo o 4-hidroxifenilo, y un grupo alquilo opcionalmente sustituido puede ser 2-hidroxietilo, trifluorometilo o difluorometilo. Cada sustituyente opcional alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar también opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales también incluyen grupos protectores de nitrógeno adecuados (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley Interscience, 1999).

Las sales del compuesto de fórmula I son preferentemente farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales que no sean farmacéuticamente aceptables también están incluidas en el alcance de la presente invención, ya que estas son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" puede incluir cualquier sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, tras su administración a un sujeto, pueda proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o un metabolito activo antibacteriano o resto del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico, o bien sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

Las sales de bases incluyen, pero sin limitación, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, cinc, amonio, alquilamonio, tales como sales formadas a partir de trietilamina, alcoxiamonio, tales como las formadas con etanolamina, y sales formadas a partir de etilendiamina, colina o aminoácidos tales como arginina, lisina o histidina. La información general sobre los tipos de sales farmacéuticamente aceptables y su formación es conocida por el experto en la técnica, y se describe en textos generales tales como "Handbook of Pharmaceutical salts" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1ª edición, 2002, Wiley-VCH.

Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo; y otros.

Los grupos hidroxilo se pueden esterificar con grupos que incluyen ácidos alquilcarboxílicos inferiores, tales como ácido acético y ácido 2,2-dimetilpropiónico, o se pueden sulfonar con grupos que incluyen ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metilsulfónico.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I. Esta invención también incluye procedimientos de tratamiento o prevención de una infección vírica en un sujeto mediante la administración de profármacos de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos.

Los profármacos incluyen compuestos donde un resto aminoácido o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos que están unidos covalentemente se unen a los grupos amino, hidroxilo o carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales designados habitualmente por sus símbolos de letra, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvlina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. Los profármacos incluyen también compuestos donde los carbonatos,

carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de la fórmula I a través del carbono carbonilo de la cadena secundaria del profármaco. Los profármacos incluyen también derivados de fosfato de los compuestos de fórmula I (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I.

5 También se reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden tener centros asimétricos, y de este modo pueden existir en más de una forma estereoisomérica. La invención, por tanto, también se refiere a compuestos en una forma isomérica sustancialmente pura en uno o más de los centros asimétricos, por ejemplo, superior a aproximadamente un 90 % de ee, tal como aproximadamente un 95 % o un 97 % de ee o superior a un 99 % de ee, así como a mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los mismos. Dichos isómeros se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo usando intermedios quirales, o mediante resolución quiral.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una infección vírica en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un tercer aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o un derivado, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección vírica en un sujeto.

20 Preferentemente, la infección vírica del segundo y el tercer aspecto es una infección por VIH o VIS.

Más preferentemente, la infección por VIH o VIS comprende una cepa del virus que es resistente a otros inhibidores de la integrasa tales como Isentrass (raltegravir, MK-0158) o elvitegravir. Aún más preferentemente, la cepa del virus comprende una enzima integrasa de VIH que contiene la mutación doble Q148H/G140S, la mutación doble N155H/E92Q, la mutación doble F121Y/T124K o la mutación triple Q148K/G140A/E138A.

25 En una forma preferida del segundo y tercer aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se administra simultáneamente con Raltegravir. El compuesto de fórmula (I) se puede administrar simultáneamente con Raltegravir, o el compuesto de fórmula (I) se puede administrar antes o después de la administración de Raltegravir siempre que estén en la misma pauta de tratamiento como entendería el experto en la técnica.

30 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describe más adelante, y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, disoluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas).

45 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las destinadas a administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, se pueden poner de esta manera en forma de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de las mismas y, en dicha forma, se pueden emplear como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los anteriores, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo).

50 Además de los primates, como los seres humanos, se puede tratar una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, los mamíferos incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovino, ovino, equino, canino, felino, roedor o murino. Sin embargo, el procedimiento también se puede llevar a cabo en otras especies, tales como especies avícolas (por ejemplo, pollos).

55 Los sujetos tratados en el procedimiento anterior son mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovino, ovino, equino, canino, felino, roedor o murino y, preferentemente, un ser humano, varón o mujer.

60 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de composición de la invención que estimulará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u

65

otro profesional sanitario.

5 Como entenderán los expertos en la técnica del tratamiento de infecciones víricas, y especialmente las infecciones por VIH, el término "tratamiento" no significa necesariamente que la infección vírica quede completamente curada. El término "tratamiento" incluye cualquier reducción en la carga vírica y/o la inhibición de la replicación en el sujeto que está siendo tratado.

10 Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptables" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

15 Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que requiere tratamiento.

20 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias, y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacopea. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. Por lo general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o con un vehículo sólido finamente dividido, o con ambos, y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se ha incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o patología de la enfermedad. Tal como se usa
25 en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, de forma convencional se emplean aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión.
35 Con este fin, se puede usar cualquier aceite blando fijo, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden utilizar ácidos grasos tales como el ácido oleico.

40 Las composiciones farmacéuticas y el procedimiento de la presente invención pueden comprender además otros principios activos terapéuticos que se aplican normalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente. Un experto en la técnica puede seleccionar los agentes adecuados a utilizar en la terapia de combinación, de acuerdo con los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para conseguir el tratamiento o la prevención de los diferentes trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, se puede ser capaz de lograr la eficacia terapéutica con menores
45 dosis de cada agente, reduciendo de esta forma el potencial de efectos secundarios adversos.

50 Cuando se emplean otros agentes terapéuticos junto con los compuestos de la presente invención, estos se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physician Desk Reference (PDR) o según determine el experto en la técnica.

55 En el tratamiento o prevención de las dolencias que requieren la inhibición del VIH o la inhibición de la enzima integrasa del VIH, el nivel de dosificación adecuado será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado será de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones preferentemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de principio activo, especialmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0,
60 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente en tratamiento. Los compuestos se pueden administrar con una pauta de entre 1 y 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

65 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente concreto puede variar, y dependerá de una diversidad de factores entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de dicho compuesto, la edad, peso

corporal, salud general, sexo, dieta, forma y momento de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la dolencia particular y el huésped sometido al tratamiento.

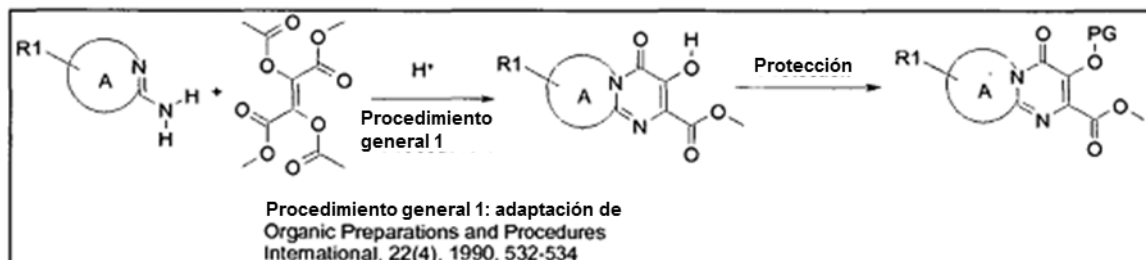
5 Para que la naturaleza de la presente invención se comprenda más claramente, las formas preferidas de la misma se describirán a continuación por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

1. RUTAS DE SÍNTESIS

1.1 Para la formación del núcleo:

10

Esquema 1: Preparación del sistema bicíclico de pirimidinona



15 Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

15

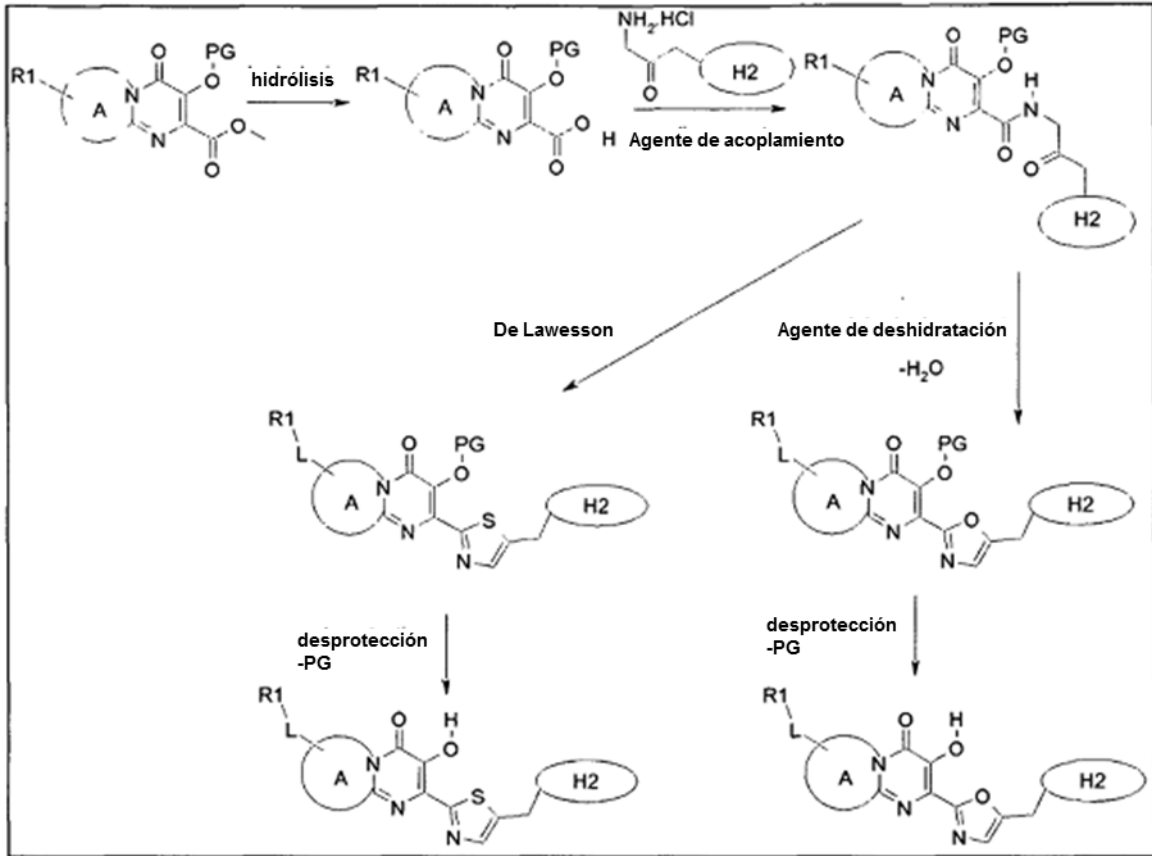
El aminocompuesto se puede hacer reaccionar como en el esquema 1 con el derivado de fumarato o análogos adecuados de fumarato donde, por ejemplo, los grupos acetilo se pueden sustituir por otros grupos salientes adecuados tales como tosilo o mesilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, DME, DMA, DMSO, cloroformo, THF o dioxano. La reacción se puede calentar o someter a irradiación de microondas (véase por ejemplo B. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis"). La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de cantidades catalíticas de ácido o base.

20

1.2 ESQUEMAS GENÉRICOS: formación de azol

1.2.1 Para H1=1,3-oxazol y 1,3-tiazol:

5 Esquema 2: Preparación de 1,3-oxazol y 1,3-tiazol mediante el procedimiento de Gabriel o Robinson-Gabriel

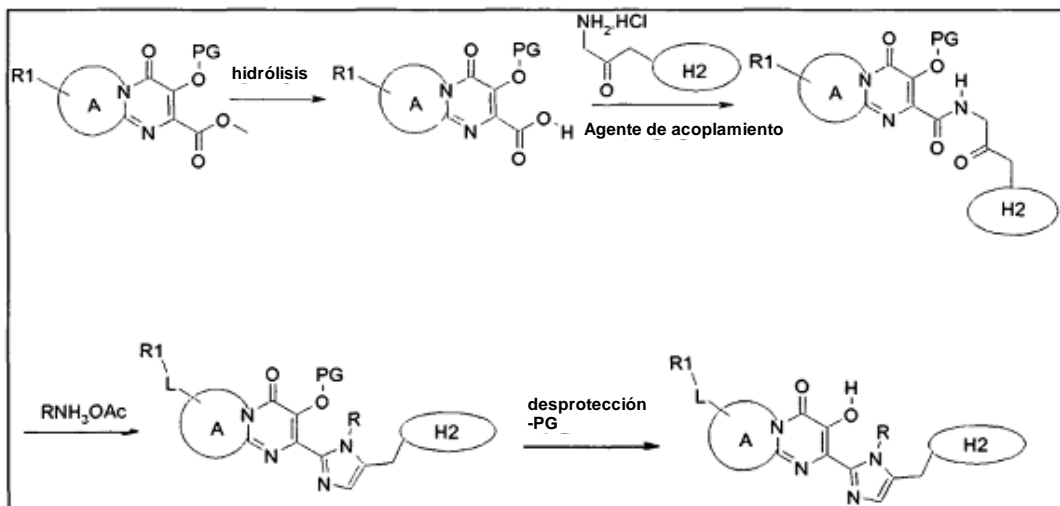


Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

10

Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

Esquema 3: Preparación del imidazol

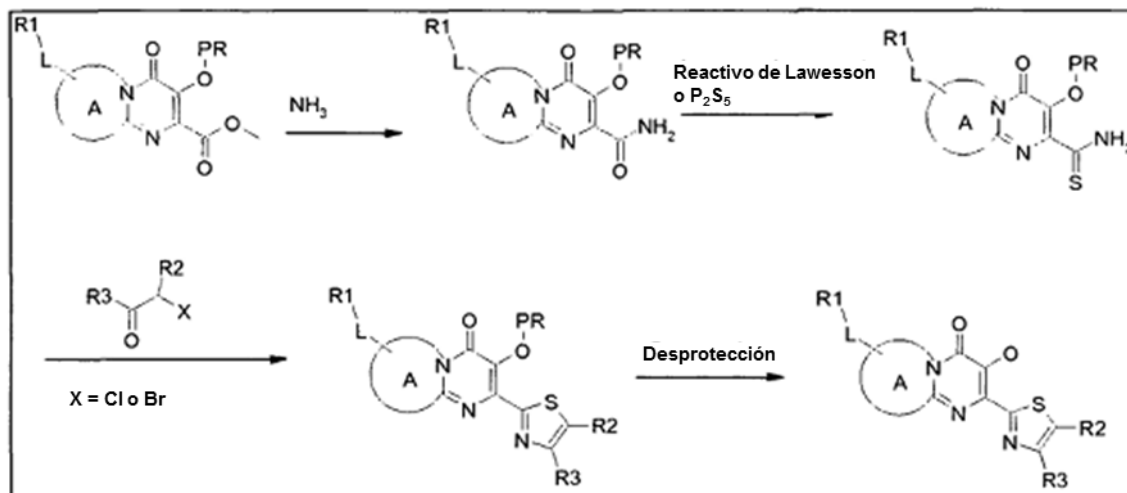


15

Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

Esquema 4: Preparación del 1,3-tiazol mediante el procedimiento de Hantz

5



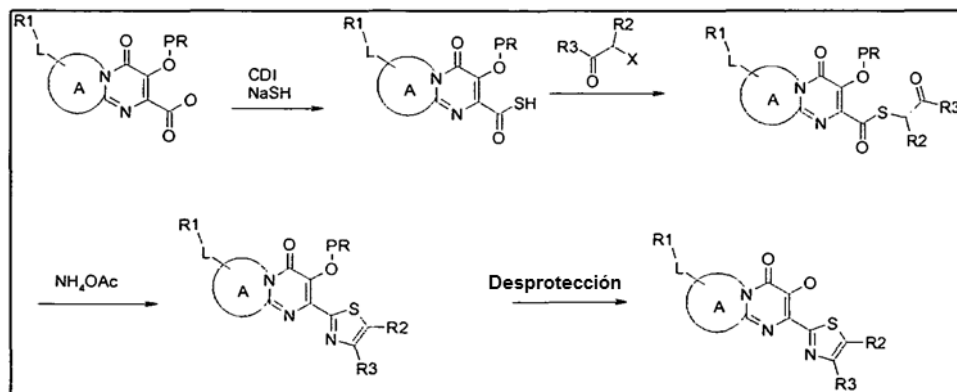
Wawzonek, O., In; Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons, Nueva York, 1975.

10 Tetrahedron Letters, 1994, 35(16), 2473-2476

Bioorg. Med. Chem. Chem. Lett. 2003, 13(24), 4467-72.

Esquema 5: Preparación alternativa del 1,3-tiazol

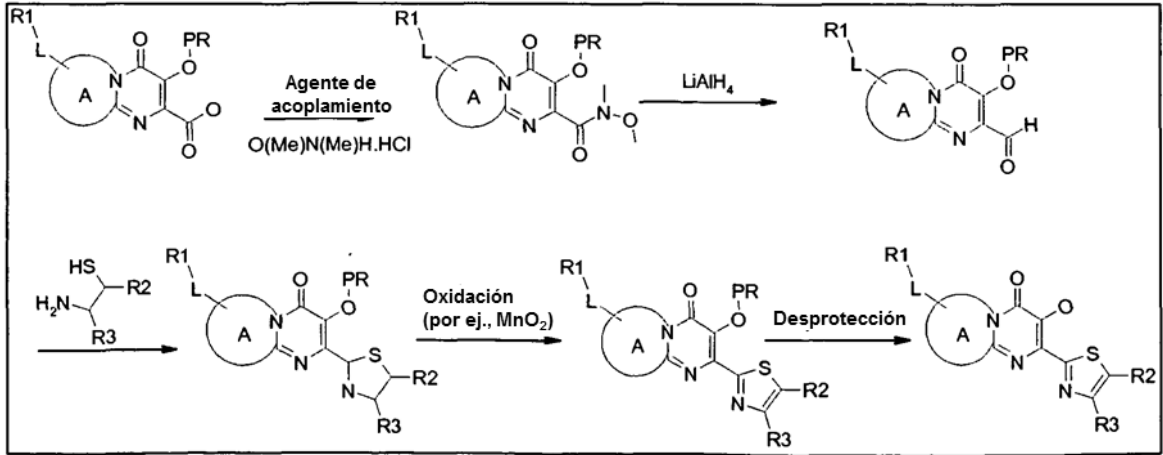
15



Tetrahedron. 2001, 57 (20), 4323-4336; Org. Lett. 2003, 5(16), 2785-88; Synthesis. 1976, 696-697

20

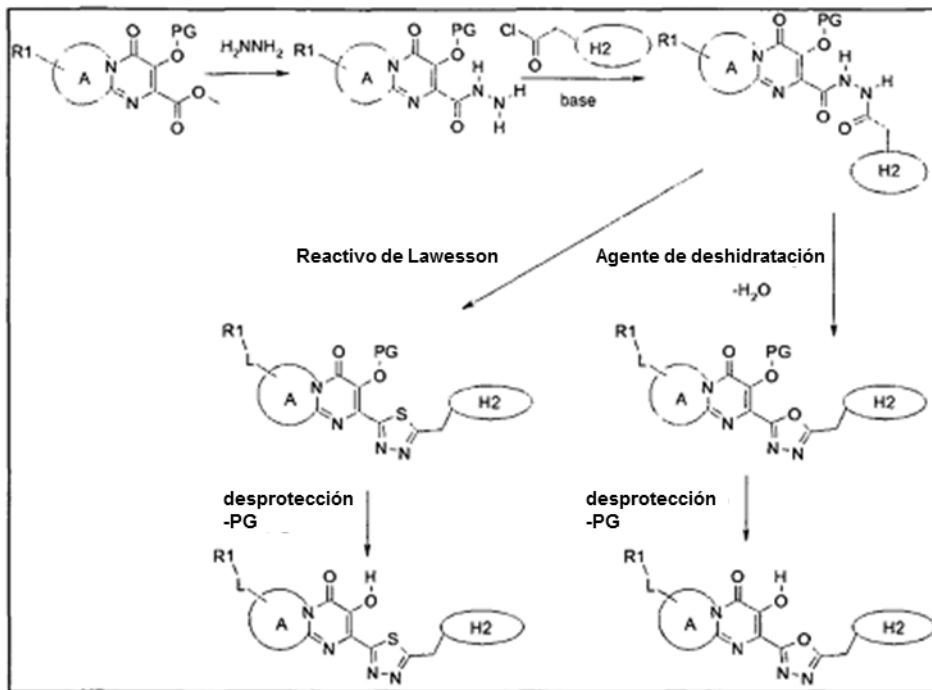
Esquema 6: Preparación alternativa del 1,3-tiazol a partir del aldeído



1.2.2 Para H1=1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-oxatiazol:

5

Esquema 7: Preparación del 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol

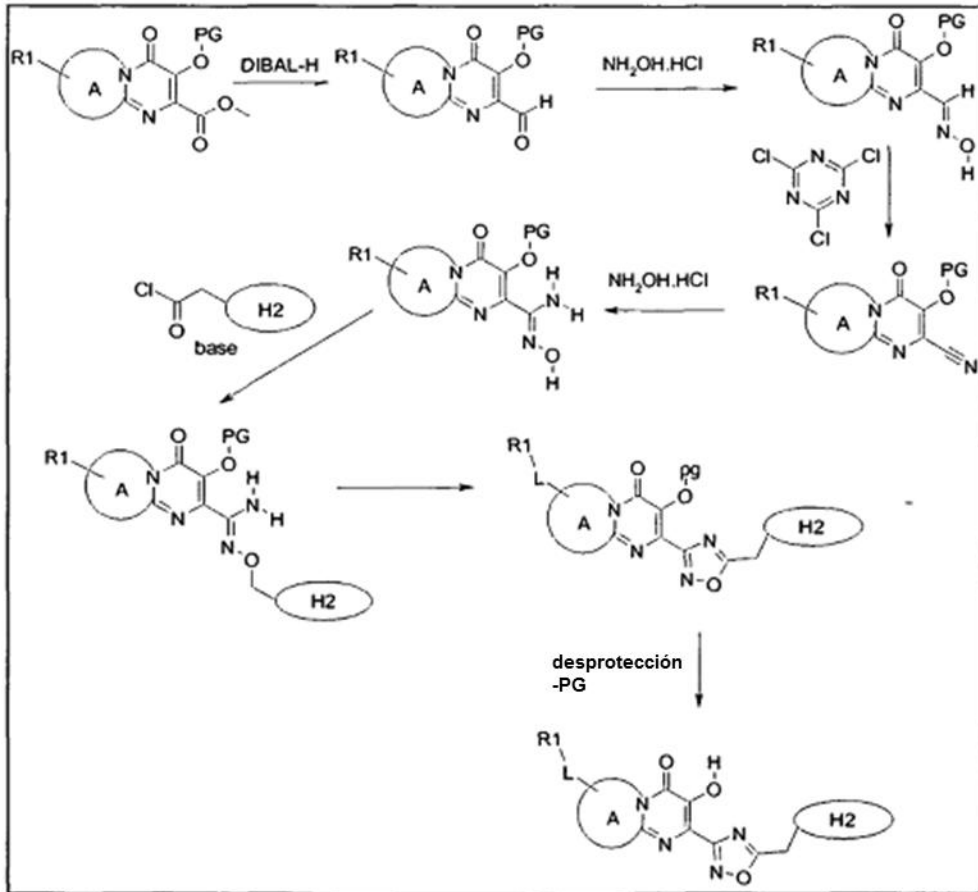


Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

10

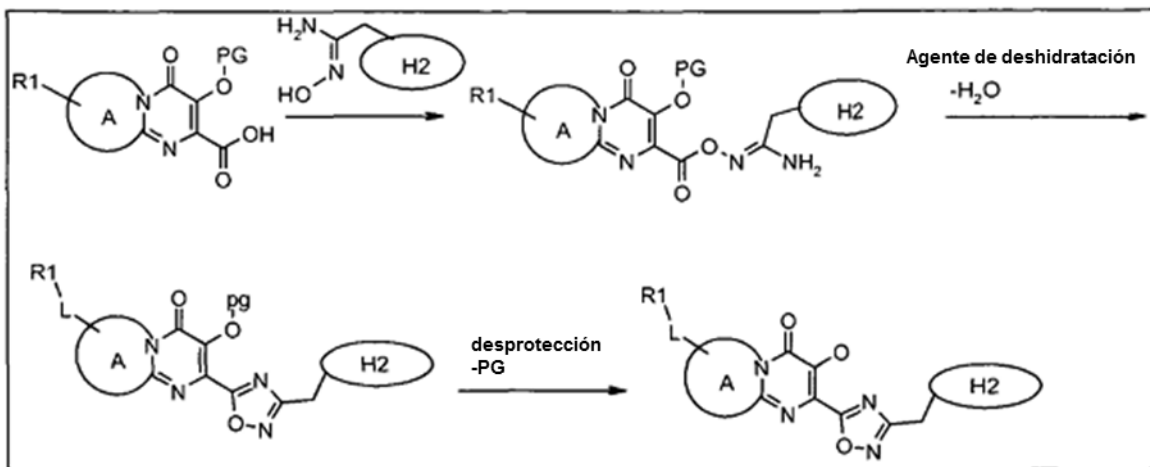
1.2.3 Para H1=1,2,4-oxadiazol

Esquema 8: Preparación del 1,2,4-oxadiazol



5 Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

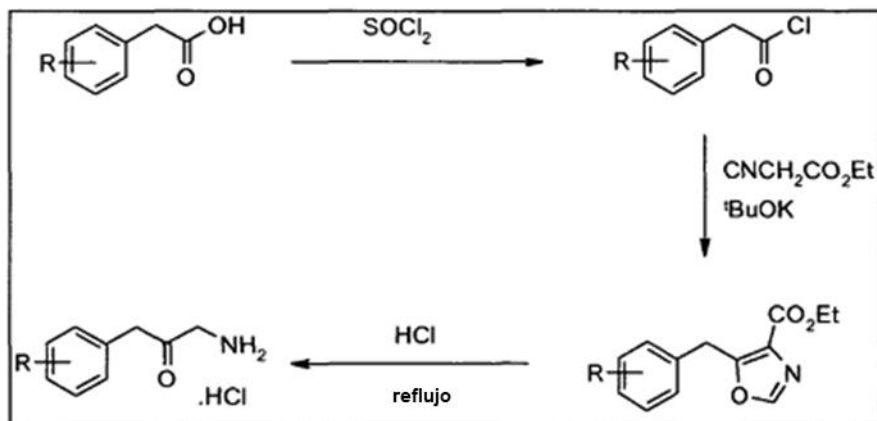
Esquema 9: Preparación del 1,2,4-oxadiazol (papeles invertidos)



10 Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

1.3 ESQUEMAS GENÉRICOS: preparación de cetoaminas

Esquema 10: Preparación de clorhidrato de 1-amino-3-aril-propan-2-ona



5 Tetrahedron, 1994, 50 (21), 6287-6298 y Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543

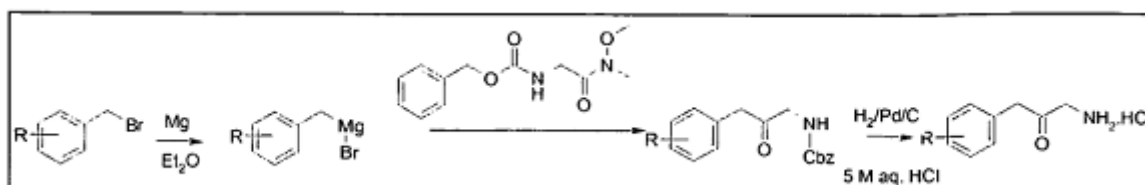
Ejemplos: R = 3-F,4-Cl; 3-Cl,4-F

10 R = 4-F; 2,4-Cl₂ Solicitud de patente internacional nº PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa.

R = 4-Cl: Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543

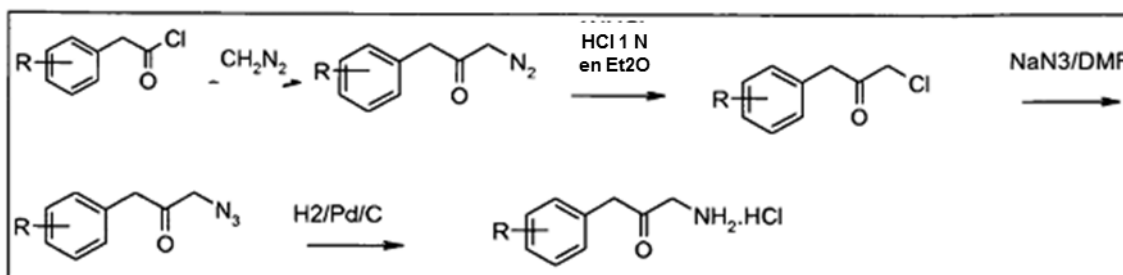
R = 2-NO₂: Tetrahedron 1994, 50(21) 6287-6298

15 Esquema 11: Preparación alternativa del clorhidrato de 1-amino-3-aril-propan-2-ona



US20040229909; 'Antiviral agent', Shionogi

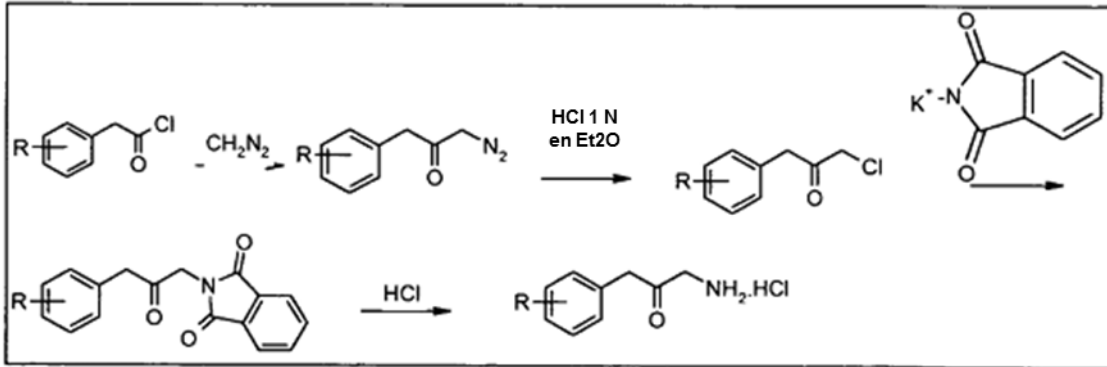
20 Esquema 12: Preparación alternativa del clorhidrato de 1-amino-3-aril-propan-2-ona



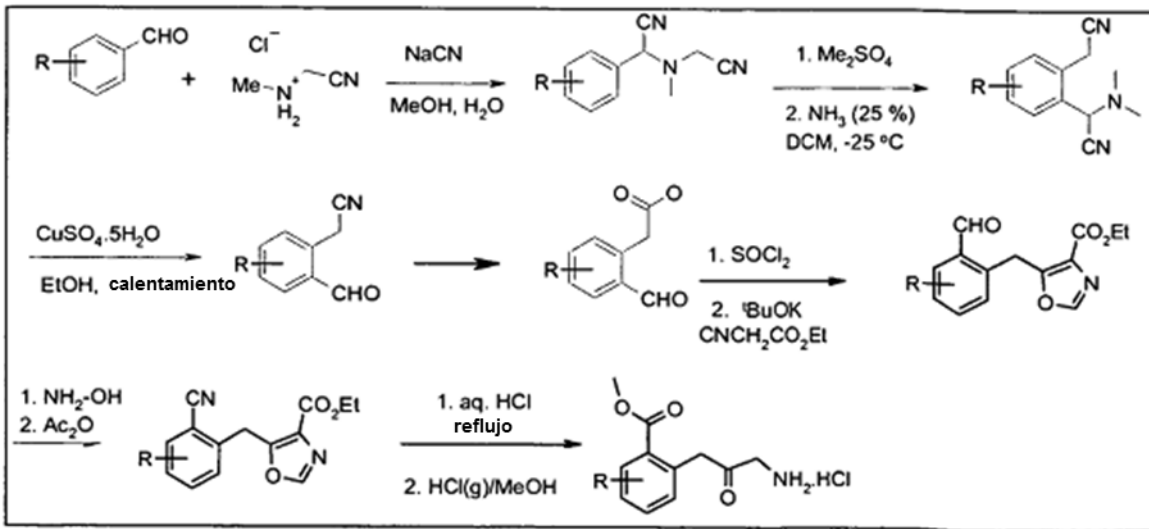
Journal of Organic Chemistry (2003), 68(7), 2798-2802. (de cetoácido a clorocetona)

25

Esquema 13: Preparación alternativa del clorhidrato de 1-amino-3-aryl-propan-2-ona

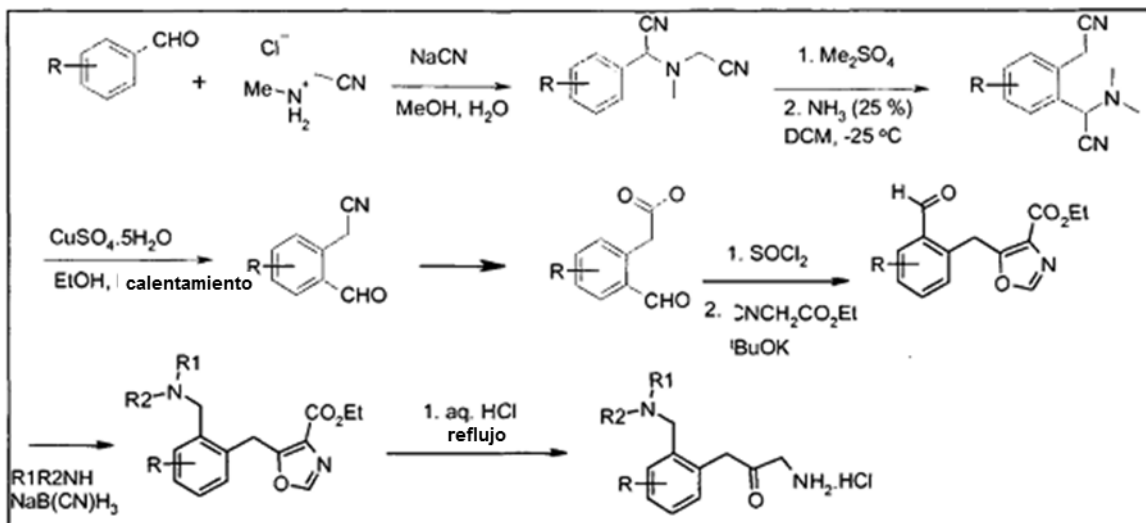


5 Esquema 14: Preparación del o-éster de cetoamina



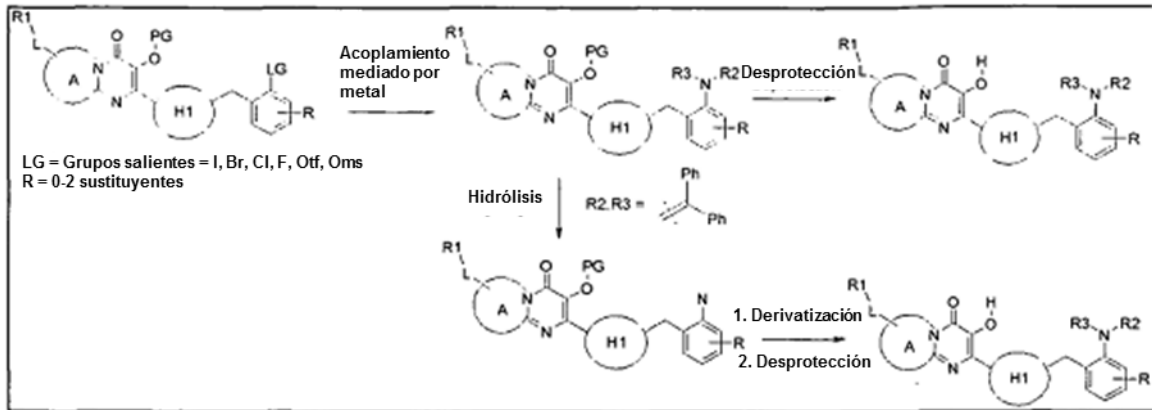
J. Org. Chem. 1991, 56(24), 6933-6937

10 Esquema 15: Preparación de o-aminometil cetoamina

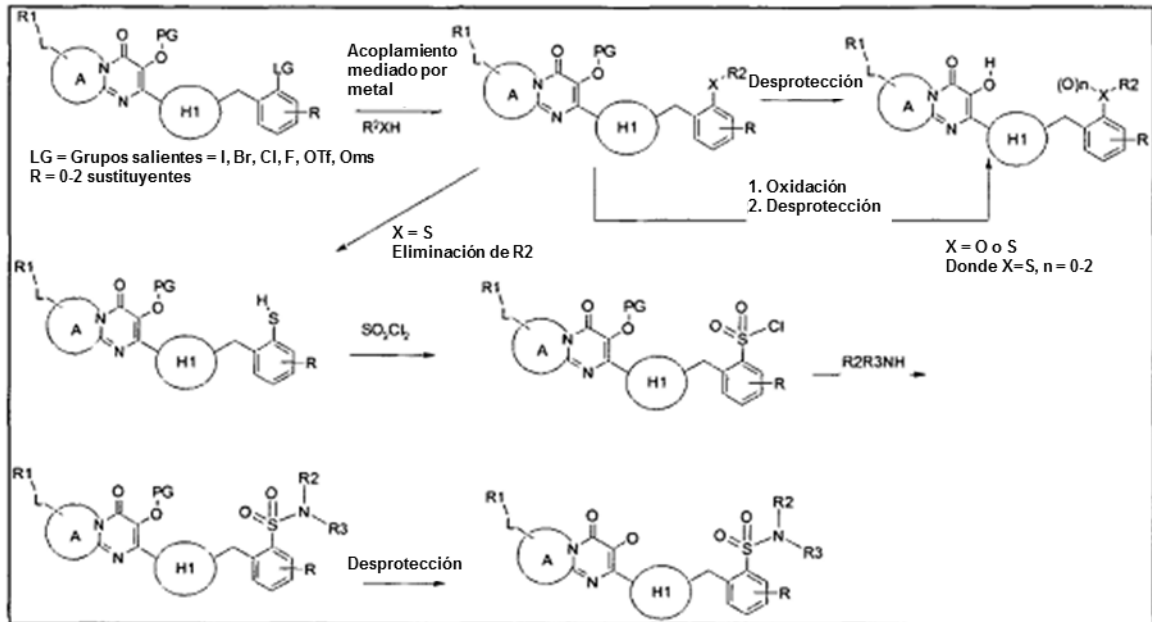


J. Org. Chem. 1991, 56(24), 6933-6937

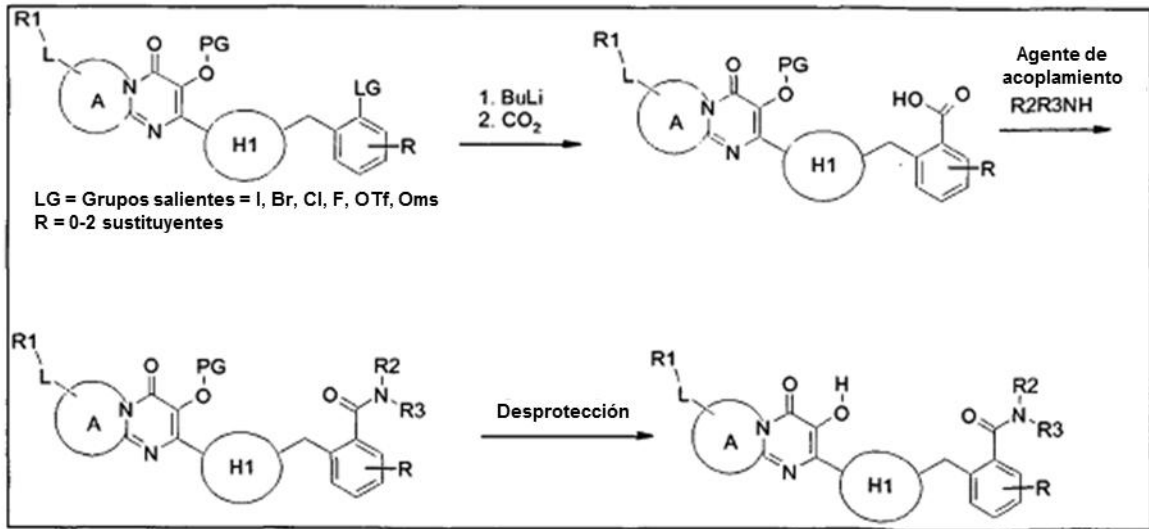
Esquema 19: Derivatización del anillo aromático: acoplamiento con R2R3NH mediados por metal



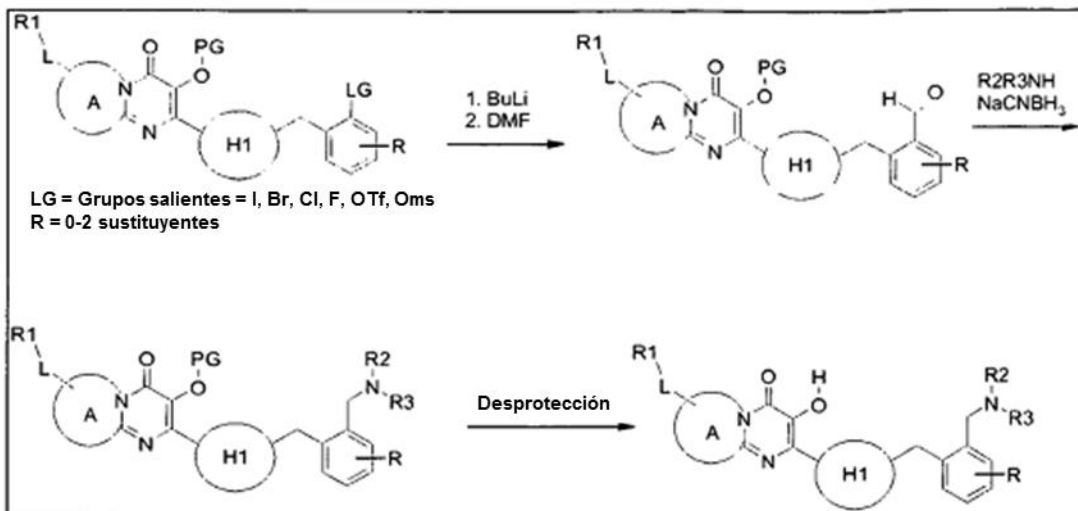
5 Esquema 20: Derivatización del anillo aromático: acoplamiento con R2XH mediados por metal



Esquema 21: Derivatización del anillo aromático: acoplamiento con CO₂ mediados por metal

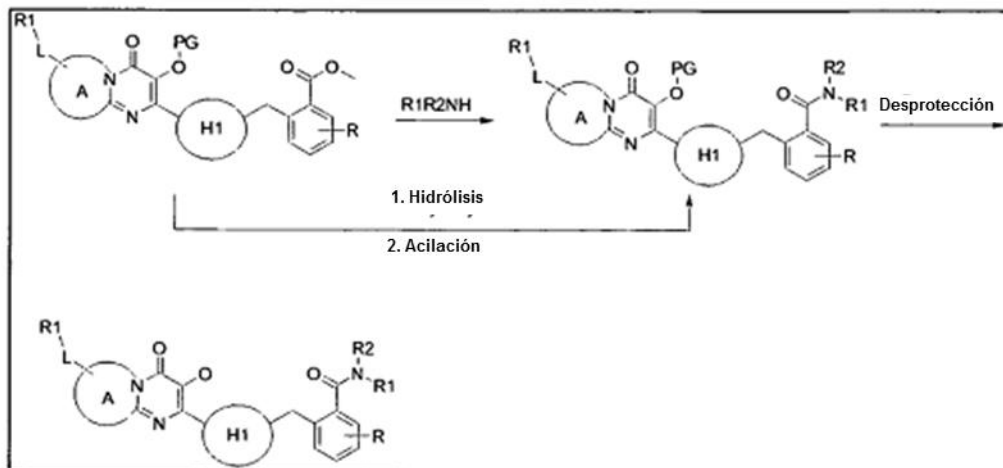


5 Esquema 22: Derivatización del anillo aromático: acoplamiento con DMF mediados por metal

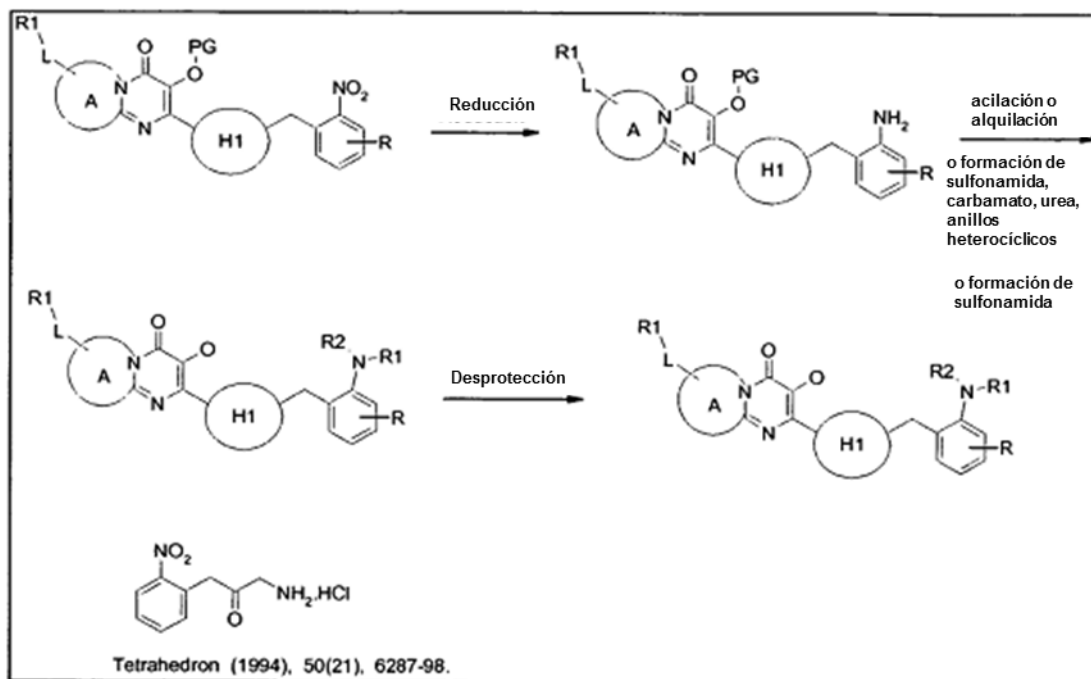


Esquema 23: Derivatización del anillo aromático: formación de amida en la posición orto

10

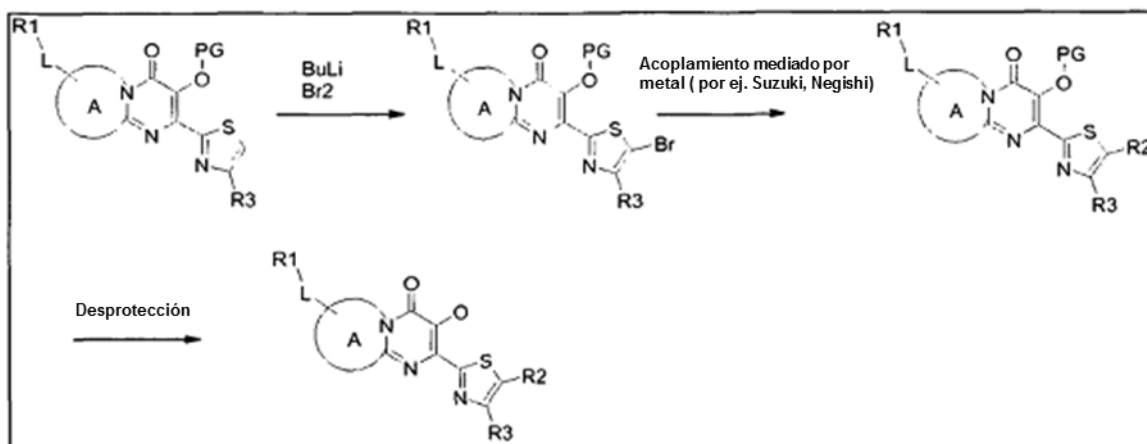


Esquema 24: Derivatización del anillo aromático: amina en la posición orto



5

Esquema 25: Derivatización del tiazol mediante acoplamiento



10 2. EJEMPLOS SINTÉTICOS

Condiciones de HPLC

Todas las medidas de HPLC se llevaron a cabo en un Varian ProStar System.

15

Columna:

Columna C18 de Waters Symmetry® (N° de pieza WAT045905) a 25 °C, caudal 1 ml/min, espectro medido a 254 nM

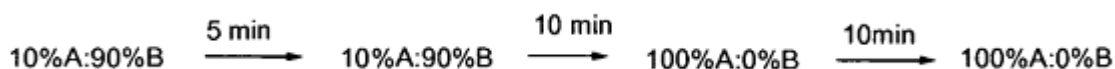
20

Tampones

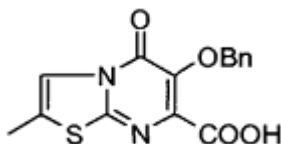
Tampón A: acetonitrilo al 100 %, Tampón B: TFA acuoso al 0,1 %

Gradiente: (gradiente lineal curva 6)

25



Ejemplo 1: Preparación de ácido 6-benciloxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

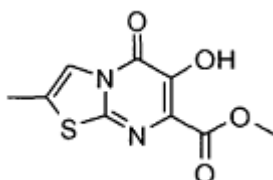


5 El compuesto del título se preparó adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 8.1-8.2 de PCT/AU2007/001980 usando como material de partida el éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico preparado de acuerdo con el ejemplo 1(a).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,93 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 13,73 (s, 1H)

Ejemplo 1(a): Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

15



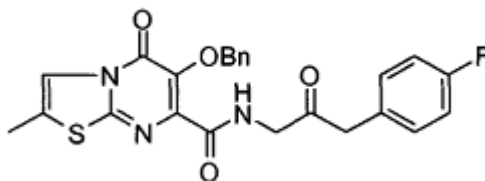
20 2-Amino-5-metiltiazol (11,7 g, 103 mmol), DAF (29,5 g, 114 mmol) y p-TosOH (3,1 g, 16 mmol) se combinaron y se calentaron a 120 °C durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió AE (20 ml) y se sometió a sonicación durante 2 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron al vacío para dar el núcleo de tiazol (10 g, rendimiento del 40 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 2,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,81 (c, *J* = 1,4 Hz, 1H), 10,14-10,29 (s a, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z* 263 (M+23)

25

Ejemplo 2: Preparación de la [3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propil]-amida del ácido 6-benciloxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

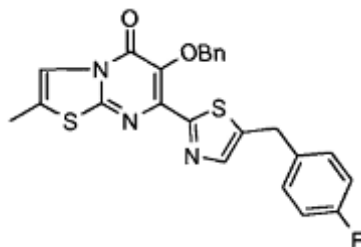


30 A una disolución del producto del ejemplo 1 (2,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron sucesivamente el compuesto clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-2-ona (1,0 g, 4,9 mmol), EDCI·HCl (560 mg, 2,9 mmol), HOBt (400 mg, 2,9 mmol) y TEA (1 g, 9,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda la noche, después de lo cual se añadió bicarbonato de sodio saturado y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y a continuación se secaron con sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado.

35

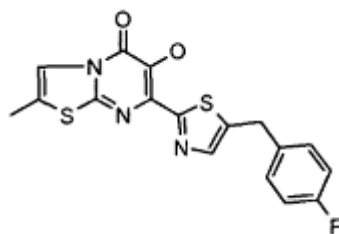
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,14 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 2,1, 7,6 Hz, 2H), 7,93 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,74 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H). MS (ESI⁺) *m/z* 464 (M-1)

40

Ejemplo 3: Preparación de 6-benciloxi-7-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

El producto del ejemplo 1 (0,23 mmol) y el reactivo de Lawensson (120 mg, 0,3 mmol) se mezclaron con tolueno (10 ml) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la cromatografía instantánea dio como resultado el producto de tiazol deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (c, *J* = 1,6 Hz, 1H). MS (ESI⁺) *m/z* 486 (M+23)

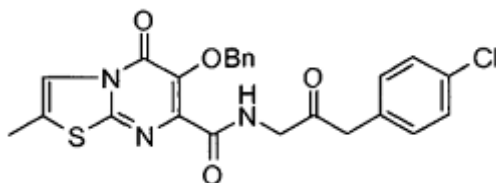
Ejemplo 4: Preparación de 7-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una disolución del producto del ejemplo 3 (0,135 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió FeCl₃ (66 mg, 0,402 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual el CH₂Cl₂ se evaporó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo (30 ml). A continuación, la mezcla se lavó con HCl 1 N (10 ml), H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml) sucesivamente, se secó con Na₂SO₄ y se concentró hasta aproximadamente 1 ml. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo frío (2-3 ml) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 5,6, 8,6 Hz, 2H), 7,81 (c, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 11,34 (s, 1H)

MS (ESI⁺) *m/z* 396 (M+23)

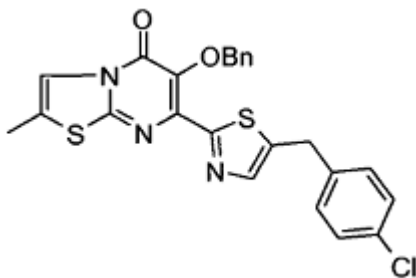
HPLC 94,2 %

Ejemplo 5: Preparación de la [3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propil]-amida del ácido 6-benciloxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

Adaptado del ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 y clorhidrato de 1-amino-3-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,48 (dd, *J* = 2,2, 7,5 Hz, 2H), 7,93 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H)

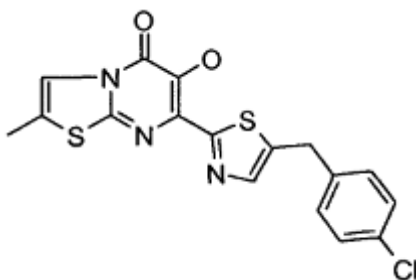
MS (ESI⁺) *m/z* 480 (M-1)

Ejemplo 6: Preparación de 6-benciloxi-7-[5-(4-cloro-bencil)-tiazol-2-il]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

5 Adaptado del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 5

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 2H)

10 MS (ESI $^+$) m/z 502 (M+23)

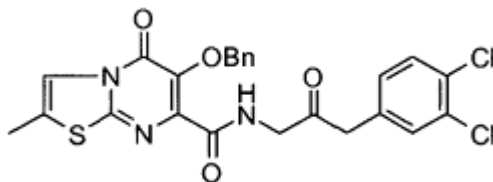
Ejemplo 7: Preparación de 7-[5-(4-cloro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15 Adaptado del ejemplo 4 usando el producto del ejemplo 6.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,82 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 11,33 (s, 1H)

20 MS (ESI $^+$) m/z 390 (M+1)

HPLC 93,3 %

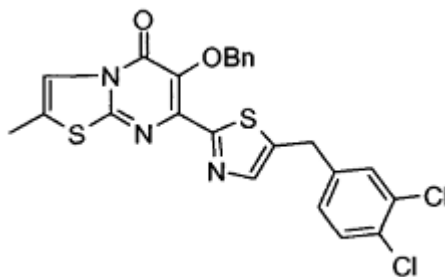
Ejemplo 8: Preparación de la [3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propil]-amida del ácido 6-benciloxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

Adaptado del ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 y clorhidrato de 1-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propan-2-ona.

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,18 (dd, $J = 2,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,93 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H).

MS (ESI $^-$) m/z 514 (M-1)

35

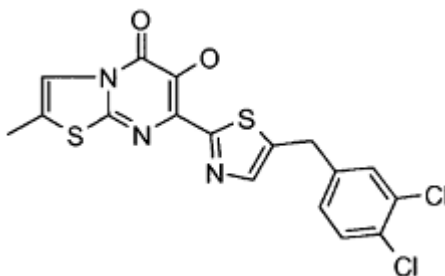
Ejemplo 9: Preparación de 6-benciloxi-7-[5-(3,4-dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Adaptado del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 8

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 4,28 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,89 (c, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z* 536 (M+23)

10 **Ejemplo 10: Preparación de 7-[5-(3,4-dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**



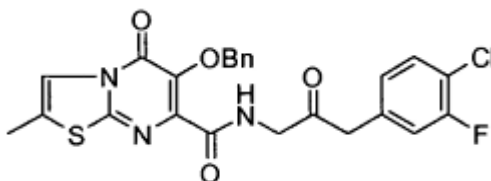
Adaptado del ejemplo 4 usando el producto del ejemplo 9

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,35 (dd, *J* = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (c, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,32 (s, 1H)

MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+1)

20 HPLC 95,1 %

25 **Ejemplo 11: Preparación de 6-benciloxi-7-[5-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

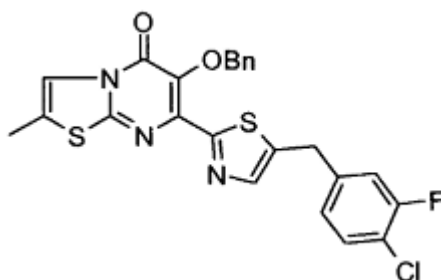


Adaptado del ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 y el ejemplo 18.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,06 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,9, 10,5 Hz, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,93 (c, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

(ESI⁻) *m/z* 498 (M-1)

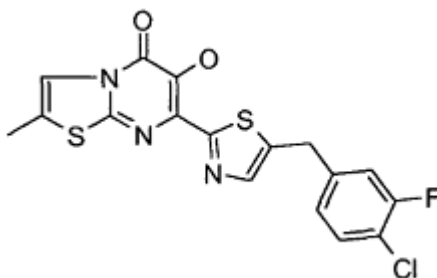
35

Ejemplo 12: Preparación de la [3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-oxo-propil]-amida del ácido 6-benciloxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-carboxílico

5 Adaptado del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 11

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,44 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 4,29 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,18 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 1,8, 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H)

10 MS (ESI⁺) *m/z* 520 (M+23)

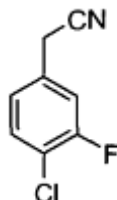
Ejemplo 13: Preparación de 7-[5-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-metil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15 Adaptado del ejemplo 4 usando el producto del ejemplo 12

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,22 (dd, *J* = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

20 MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+23)

HPLC 94,6 %

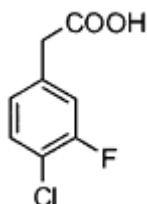
Ejemplo 14: Preparación de (4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetonitrilo

A una disolución en ebullición de bromuro de 4-cloro-3-fluorobencilo (10 g, 44,8 mmol) en etanol absoluto (40 ml) se le añadió una disolución de cianuro potásico (2,9 g, 44,8 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas, a continuación la mayor parte del etanol se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo frío se vertió sobre agua. La disolución se extrajo tres veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a sequedad para dar el producto del título (7,8 g, rendimiento del 93 %)

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*⁶) 4,09 (s, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 0,8, 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z* 168 (M-1)

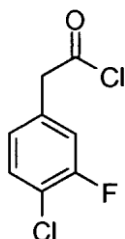
40

Ejemplo 15: Preparación de ácido (4-cloro-3-fluoro-fenil)-acético

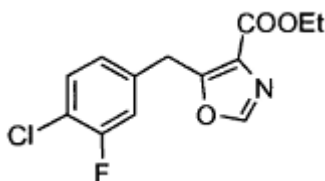
5 Una mezcla del producto del ejemplo 14 (7,8 g, 0,046 mol), agua (7,5 ml), ácido sulfúrico concentrado (7,5 ml) y acético ácido (7,5 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo-agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar el producto del título (6,8 g, 79 %)

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d^6) 3,64 (s, 2H), 7,14 (ddd, $J = 0,6, 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,1, 10,6$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 187 (M-1)

15 Ejemplo 16: Preparación de cloruro de (4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetilo

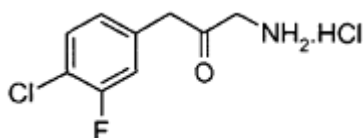
20 Una mezcla del producto del ejemplo 15 (4,9 g, 26 mmol) con cloruro de tionilo (50 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. A continuación, el cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida. El residuo se volvió a destilar a presión reducida para dar el cloruro de ácido del título crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. (3,2 g, rendimiento del 60 %)

Ejemplo 17: Preparación del éster etílico del ácido 5-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-oxazol-4-carboxílico

25 A una disolución de terc-butóxido de potasio (3,5 g, 31,25 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota isocianoacetato de etilo (3,5 g, 31,25 mmol) a 5 °C. Tras agitar durante 45 minutos, se añadió gota a gota el producto del ejemplo 16 (3,2 g, 15,5 mmol). A continuación, la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EP/AE = 5/1) para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 67,7)

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d^6) 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,11 (ddd, $J = 0,6, 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,0, 10,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z 306 (M+23)

35 Ejemplo 18: Preparación del clorhidrato de 1-amino-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-propan-2-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 17 (2,5 g, 10,53 mmol) con ácido clorhídrico (6 mol/l, 30 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Los

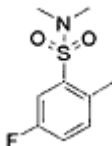
sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con AE y se secaron para dar el producto del título (1,7 g, 81 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,96 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,9, 10,4$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15-8,42 (s a, 3H).

5

MS (ESI $^+$) m/z 202 (M+1)

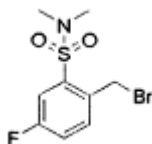
Ejemplo 19: Preparación de 5-fluoro-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida



10 Una mezcla de cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo (2,1 ml, 14,3 mmol) en THF (18 ml) y dimetilamina 2 M en metanol (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un producto bruto en forma de una mezcla de un sólido blanco y un aceite incoloro. El producto bruto se purificó en una columna (EtOAc al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,09 g, rendimiento del 99 %).

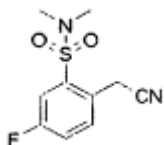
15

Ejemplo 20: Preparación de 2-bromometil-5-fluoro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



20 A una disolución del producto del ejemplo 19 (3 g, 13,8 mmol) en DCE (40 ml) se le añadió n-bromosuccinamida (2,8 g, 15,19 mmol), se agitó a 80 °C durante 5 min antes de añadir AIBN (300 mg, 0,016 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 h (conversión del 95 %). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto en forma de un sólido amarillo. El producto bruto se purificó en una columna (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar el producto del título (rendimiento del 50 %).

25 Ejemplo 21: Preparación de 2-cianometil-5-fluoro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

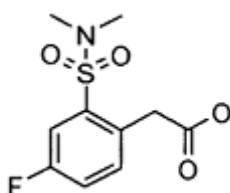


30 Una mezcla del producto del ejemplo 20 (~90 % de pureza, 729 mg, 2,46 mmol) en una mezcla de DMF:H₂O (3 ml:2 ml) y cianuro de sodio (362 mg, 7,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se inactivó rápidamente con NaHCO₃ saturado (12 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (503 mg, rendimiento del 85 %).

35 RMN ^1H CDCl₃, 300 MHz: δ 2,86 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 4,19 (s, 2H, -CH₂C≡N), 7,35 (m, 1H, ArH), 7,69 (m, 2H, ArH).

MS (ESI $^+$) m/z 243 [M+H $^+$], 265 [M+Na $^+$]

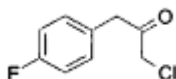
40 Ejemplo 22: Preparación de ácido (2-dimetilsulfamoil-4-fluoro-fenil)-acético



Una disolución del producto del ejemplo 33 (300 mg, 1,24 mmol) en HCl 4 M en dioxano (14 ml) se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

5 MS (ESI⁺) *m/z* 261 [M⁺]

Ejemplo 23: Preparación de 1-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-propan-2-ona



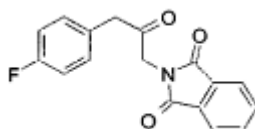
10 1. A una disolución muy fría (0 °C) de cloruro de 4-fluoro-fenilacetilo (14,07 mmol, 2,43 g) en éter dietílico (15 ml) se le añadió a una disolución fría de diazometano recientemente destilado en éter dietílico (16 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla resultante de diazocetona se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (confirmación por espectrometría de masas)

15 2. Un tercio de la disolución anterior de diazocetona (en éter dietílico) se enfrió a -30 °C y se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se agitó a -30 °C durante 0,5 h y a continuación a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto en forma de un aceite ligeramente amarillento. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15-20 % en hexano) para dar el compuesto del título con un *R_f* = 0,016 (200 mg, rendimiento del 19 %)

20 (EtOAc al 15-20 % en hexano) para dar el compuesto del título con un *R_f* = 0,016 (200 mg, rendimiento del 19 %)

RMN ¹H: CDCl₃, 300 MHz: δ 3,88 (s, 2H, -CH₂Cl), 4,11 (s, 2H, -CH₂(C=O)), 7,04 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH), 7,20 (t, dd = 4,8, 8,8 Hz, 2H, ArH).

25 Ejemplo 24: Preparación de 2-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propil]-isoindol-1,3-diona



30 A una disolución del producto del ejemplo 23 (85 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió sal de potasio de ftalamida (96 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente con una mezcla de hielo-agua y se filtró. El sólido rosáceo se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un producto blanco (79 mg, rendimiento del 62 %).

35 RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz: δ 3,82 (s, 2H, -CH₂N-), 4,51 (s, 2H, -CH₂(C=O)), 7,04 (m, 2H, ArHF), 7,23 (m, 2H, ArHF), 7,74 (m, 2H, ArH), 7,86 (m, 2H, ArH).

MS (ESI⁺) *m/z* 298 [M+H⁺]

3. EJEMPLOS BIOLÓGICOS

40

Actividad de ejemplos seleccionados contra las integrasas naturales y mutantes, y los VIH

Ensayo PhenoScreen

45 El ensayo PhenoScreen de Monogram Bioscience permite la evaluación de la actividad de los inhibidores de integrasa contra una variedad de variantes de VIH. El ensayo utiliza virus generados a partir de dos construcciones de ADN; una que contiene las regiones LTR, *gag* y *pol* de VIH, así como un gen indicador de la luciferasa en lugar de los genes de la envuelta del virus, y una segunda construcción de ADN que contiene el gen de la envuelta del virus el virus antropomórfico de la leucemia murina (A-MLV) necesario para los viriones del pseudotipo y para volverlos capaces de entrar en una célula diana. Los virus generados con estas construcciones mediante transfección en una línea productora como 293T son capaces únicamente de una ronda de infecciones. Los eventos de integración con éxito son directamente proporcionales a los niveles de expresión de la luciferasa 48 h después de la infección.

55 Las variantes víricas seleccionadas por Avexa Ltd para cribar en sus instalaciones sus inhibidores de la integración contienen mutaciones en la enzima integrasa del virus conocidas por conferir resistencia a números inhibidores de la integración publicados en la bibliografía. En particular, las variantes víricas que contienen la mutación doble Q148H/G140S en la integrasa, y la mutación doble N155H/E92Q en la integrasa, representan dos de los virus más

frecuentemente identificados en pacientes que fracasan en el tratamiento con Isentress (Raltegravir, MK-0518).

Ensayo IN-Screen de Avexa

5 Análogamente al ensayo PhenoScreen, el ensayo IN-Screen de Avexa se basa en los niveles de expresión del gen
 10 indicador 58 h después de la infección. Sin embargo, a diferencia del ensayo PhenoScreen desarrollado por
 Monogram Biosciences, el ensayo de Avexa usa VIH de longitud completa aptos para replicación generados por
 transfección de células 293T, y de células diana transfectadas de forma estable con una construcción que contiene
 B-galactosidasa bajo el control de un promotor LTR de VIH dependiente de TAT. Tras la infección por el virus (con
 una multiplicidad de la infección de 0,1) y la integración con éxito, la proteína vírica Tat se produce en el provirus
 recientemente integrado que a continuación es capaz de transactivar la expresión del gen indicador de la B-
 galactosidasa. La expresión de la B-galactosidasa se mide a continuación en la población de células usando el kit
 comercial GalactoStar kit (Applied Biosystems) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

15 **Enzimas mutantes:**

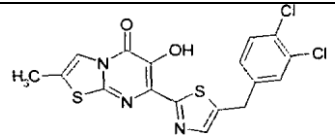
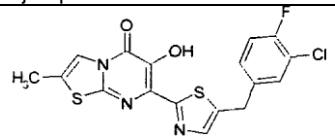
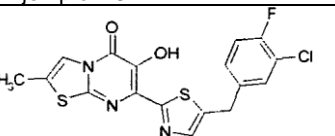
La integrasa de VIH se mutó en un vector lanzadera (pGEM) que contenía la mayoría de la secuencia *gag* y *pol* de
 VIH-1 usando mutagénesis dirigida al emplazamiento para generar secuencias de integrasa que se habían publicado
 como aportadoras de resistencia a los inhibidores de integrasa publicados. Estos incluyen, pero sin limitación,
 20 mutaciones tales como Q148K. La región de codificación de la integrasa fue sometida a continuación, a la PCR y se
 clonó en un vector de expresión bacteriana. La introducción específica de la mutación o mutaciones deseadas se
 confirmó mediante análisis de secuencia. Las proteínas se expresaron, purificaron y usaron en ensayos de
 transferencia de cadena.

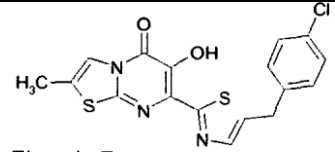
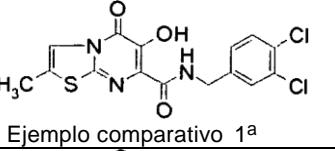
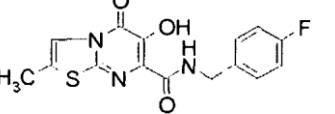
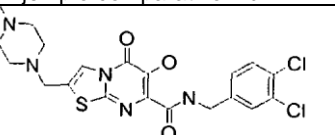
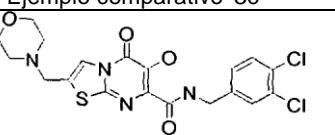
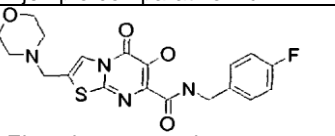
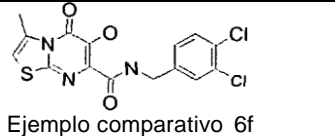

25 **Ensayo de transferencia de cadena (ensayo enzimático):**

Se utilizó un procedimiento de ensayo de transferencia de cadena similar al publicado (Ovenden y col.,
 Phytochemistry. diciembre de 2004; 65(24):3255-9.). En resumen, 400 ng de la enzima, natural o el mutante
 resistente a fármacos, se mezcló con el compuesto a ensayar y se incubó con 30 nM de sustrato de ADN. El
 30 sustrato de ADN fue diseñado para imitar el extremo del ADN de VIH que había experimentado procesamiento en el
 extremo 3', y consistió en la fusión de la secuencia de los oligonucleótidos U5 LTR marcados con digoxigenina (DIG;
 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') o biotina (5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGT-
 GGAAAATCTCTAGCA-3'), de forma que cada sustrato tenía una marca DIG o Bio en hebras opuestas. Las
 35 reacciones se llevaron a cabo durante 1 h a 37 °C. Los productos generados como resultado de la actividad de
 transferencia de cadena se unieron a placas de estreptavidina y se detectaron con conjugado de fosfatasa alcalina
 dirigida contra DIG y sustrato de fosfato de p-nitrofenilo.

Tanto el ensayo Phenosense como el ensayo enzimático proporcionaron esencialmente los mismos valores de
 40 actividad para cualquier compuesto y par enzimático particular. La actividad de un compuesto en un ensayo se
 puede comparar directamente con la actividad de un segundo compuesto en el otro ensayo.

Tabla 1: actividad de ejemplos seleccionados contra integrasas de tipo natural y mutante y los VIH.

Compuesto	Ensayo Phenosense						Enzima		
	WT	Y143 R	E92Q N155 H	G140 S Q148 H	T125 K F121 Y	T66I S153 Y	WT	E92 Q/N1 55H	G140 S/Q1 48H
 Ejemplo 10							+++	++	+++
 Ejemplo 13							+++	++	++
 Ejemplo 4							++++	+++	++++

Compuesto	Ensayo Phenosense						Enzima		
	WT	Y143R	E92Q N155H	G140S Q148H	T125K F121Y	T66I S153Y	WT	E92Q/N155H	G140S/Q148H
 <p>Ejemplo 7</p>							+++	++	+
 <p>Ejemplo comparativo 1^a</p>							+++		
 <p>Ejemplo comparativo 2^b</p>							++		
 <p>Ejemplo comparativo 3^c</p>	+++	+++	+	+	+	++	+++		
 <p>Ejemplo comparativo 4^d</p>	+++	+++	+	+	+	+	+++		
 <p>Ejemplo comparativo 5^e</p>	++	++	+	+	+	+	++		
 <p>Ejemplo comparativo 6^f</p>	+++	+++	+	+	+	+	+++		
 <p>Ejemplo comparativo 7^g</p>	+++	+++	+	+	+	++	+++		
<p>+++ indica un valor entre 0,001 μM y 1 μM ++ indica un valor entre 1 μM y 10 μM + indica un valor superior a 10 μM a Ejemplo 17.4 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 b Ejemplo 17.3 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 c Ejemplo 17.7.6 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 d Ejemplo 17.7.2 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 e Ejemplo 17.7.1 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 f Ejemplo 17.5 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980 g Ejemplo 17.6 de la solicitud de patente internacional con N° PCT/AU2007/001980</p>									

Los resultados anteriores indican que los compuestos de la presente invención tienen perfiles de actividad superiores contra las integrasas mutantes de VIH que los análogos de la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/AU2007/001980 a nombre de Avexa. Ltd que no pertenecen a la presente invención.

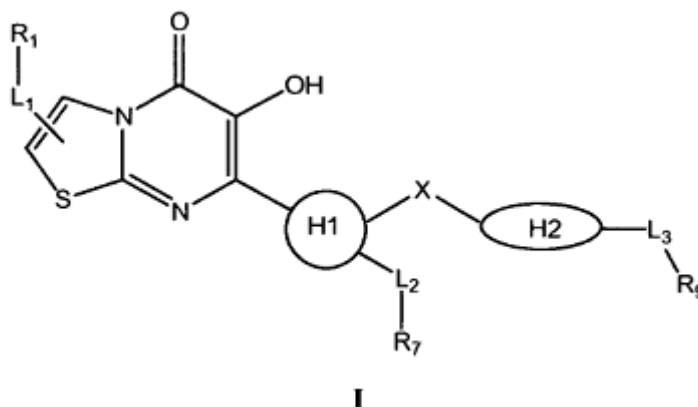
5

En la totalidad de esta memoria descriptiva, deberá entenderse que la palabra “comprende” o sus variantes tales como “comprenden” o “que comprenden” implicará la inclusión de un elemento número entero o paso citado, pero no

la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o paso, o grupos de elementos, números enteros o pasos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:



5 L₁-R₁ es 0-2 sustituyentes, donde:

10 cada L₁ está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquileno C₁₋₃, >C=Z, -CZ₂-, -C(=Z)alquileno C₁₋₃, -CZ₂-alquileno C₁₋₃, -alquileno C₁₋₃-C(=Z)-, -alquileno C₁₋₃-CZ₂- donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S, NH;

15 cada R₁ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, arilalquilo, S(O)N₃R₄, SO₂NR₃R₄, SO₂alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₅₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos con uno o más átomos de oxígeno;

20 cada uno de R₃ y R₄ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, C₁₋₁₀NR₅R₆, -(CO)(CO)NR₅R₆; o R₃ y R₄ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)₂ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, CO₂alquilo C₁₋₄, NR₅R₆; alquilo C₁₋₄NR₅R₆;

25 cada uno de R₅ y R₆ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄, o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, donde S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)₂ y donde dicho anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono o de nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄,

30 cuando R₁ es arilalquilo, el grupo arilo de dicho sustituyente alquilarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₁₀, -O-alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, -O-alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, arilalquilo, -O-arilalquilo, SO₂NR₃R₄

35 H₁ es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, donde cada heteroátomo se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;

L₂-R₇ es 0-2 sustituyentes, donde:

40 cada L₂ está independientemente ausente o es un grupo que consiste en Z, alquileno C₁₋₃, >C=Z, -CZ₂-, -C(=Z)alquileno C₁₋₃, -CZ₂-alquileno C₁₋₃, -alquileno C₁₋₃-C(=Z)-, -alquileno C₁₋₃-CZ₂- donde cada Z se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;

45 cada R₇ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de oxígeno, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, arilalquilo, S(O)N₃R₄, SO₂NR₃R₄, SO₂alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₅₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo está sustituido con uno o más átomos de oxígeno;

X es CR₈R₈.

50 cada R₈ y R₈ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃, preferentemente H;

H₂ es un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene entre 0 y 4

heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
L₃-R₉ es 0-3 sustituyentes, donde:

- 5 cada L₃ está independientemente ausente o se ha seleccionado entre el grupo que consiste en Z, alquileo C₁₋₃,
>C=Z, -CZ₂-, -C(=Z)alquileo C₁₋₃, -CZ₂-alquileo C₁₋₃, -alquileo C₁₋₃-C(=Z)-, -alquileo C₁₋₃-CZ₂- donde cada Z
se ha seleccionado independientemente entre O, S y NH;
cada R₉ se ha seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ donde
10 uno o más de los átomos de carbono de la cadena alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de
oxígeno, alquilo C₁₋₁₀NR₃R₄, halo, NR₃R₄, heterociclilo, heteroarilo, arilalquilo, S(O)N₃R₄, SO₂NR₃R₄, SO₂alquilo
C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₅₋₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo están sustituidos
con uno o más átomos de oxígeno.

15 y donde dicho profármaco comprende (i) un compuesto en el que un resto de aminoácido, o una cadena de
polipéptidos de dos o más restos de aminoácidos está unida covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o
carboxílico libre del compuesto de fórmula I, (ii) un compuesto en el que un carbonato, carbamato, amida o éster de
alquilo está unido covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre del compuesto de fórmula I a través
del carbono carbonilo de la cadena secundaria del profármaco, o (iii) un compuesto que comprende un fosfato ácido,
una sal de un fosfato ácido o un éster de fosfato; donde el fosfato ácido, sal de un fosfato ácido o éster de fosfato
20 está unido mediante un oxígeno unido al fósforo a un hidroxilo de los compuestos de fórmula I,

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde L₁ es -CH₂- y R₁ es N-piperidina, N-piperazina, N,N'-
metil-piperazina o N-morfolino.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde H₁ es un heterociclo aromático de
25 cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en tiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol y
tiazol.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde H₁ es tiazol 2,5-sustituido.

30 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde H₂ es fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde L₃-R₉ es al menos 2
sustituyentes donde el primer L₃-R₉ es halo y el segundo L₃-R₉, L₃ está ausente o se ha seleccionado entre >C=O y
R₉ se ha seleccionado entre el grupo que consiste en halo, NR₃R₄ y SO₂NR₃R₄.

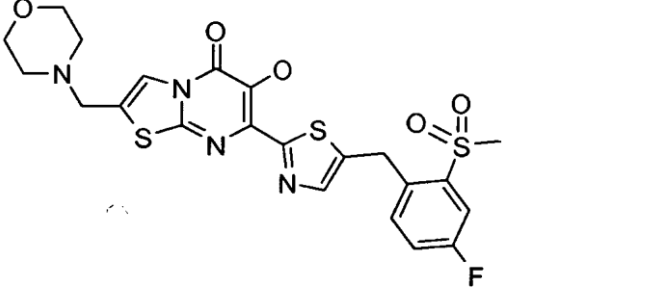
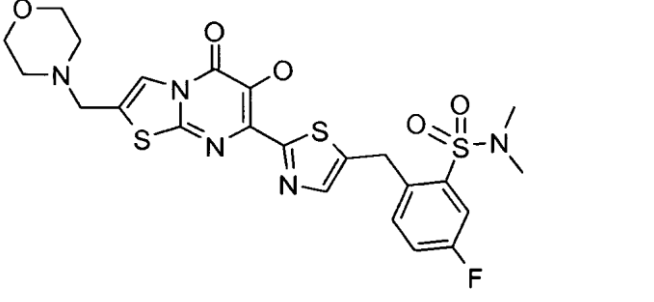
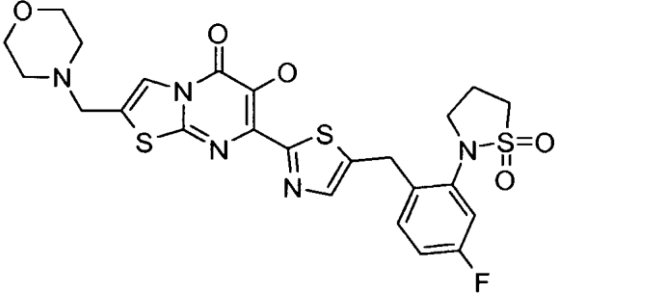
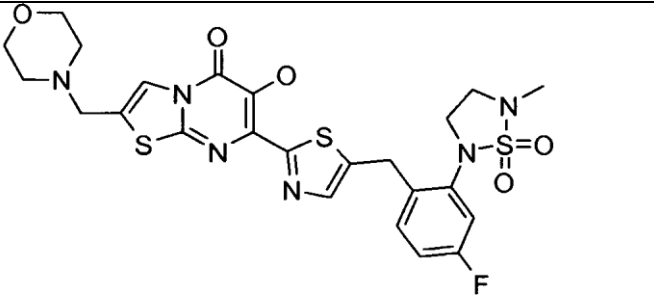
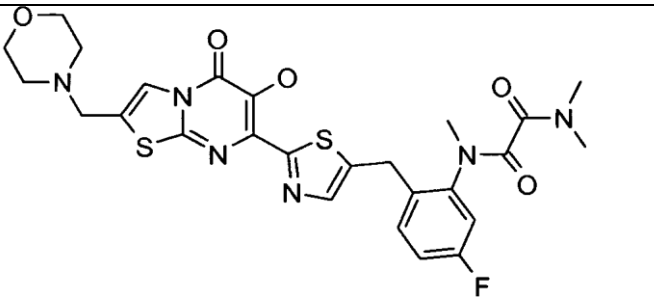
35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde NR₃R₄, cuando aparece en L₃-
R₉, es morfolino, una sulfonamida cíclica de cinco miembros (como isotiazolidina) o una sulfonamida cíclica de seis
miembros.

40 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde L₃-R₉ es un sustituyente y es
halo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

	<p>7-[5-(4-Fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-N,N-dimetil-benzamida</p>
	<p>7-[5-[4-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-metanosulfonyl-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morpholin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida</p>
	<p>7-{5-[2-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-{5-[4-Fluoro-2-(5-metil-1,1-dioxo-lambda*6*-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>N-{5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morpholin-4-ilmetil-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-fenil}-N,N',N'-trimetil-oxalamida</p>

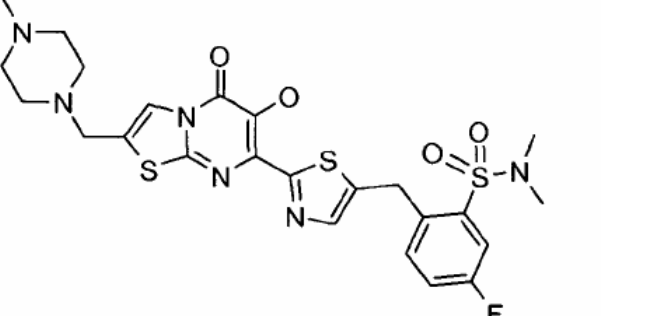
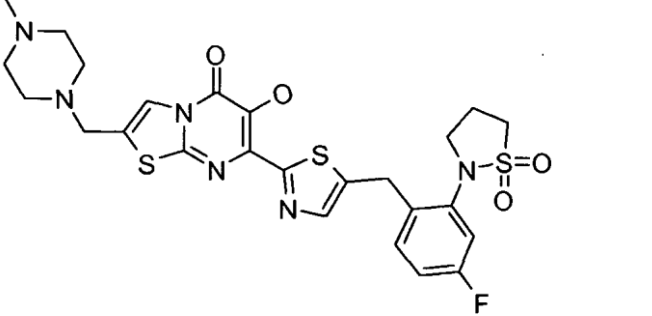
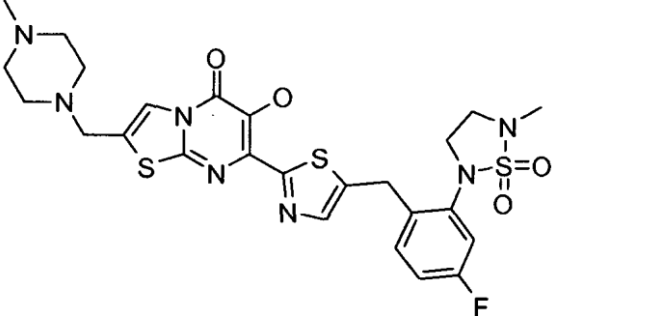
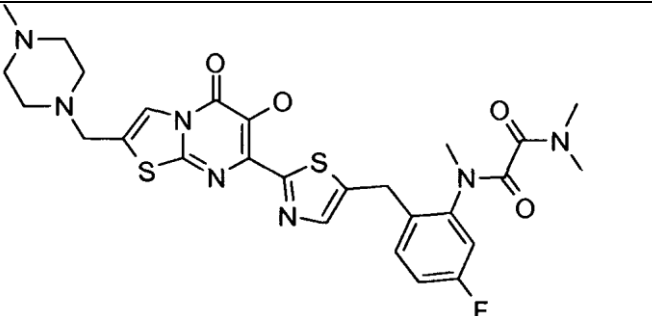
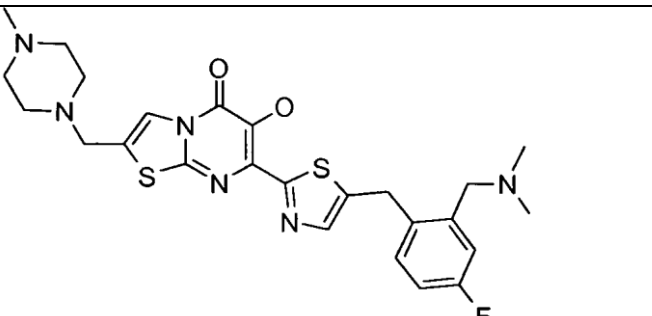
(continuación)

	<p>7-[5-(2-Dimetilaminometil-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-morfolin-4-ilmetil-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-[2-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-isotiazolidin-2-ilmetil)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>N-{5-Fluoro-2-[2-(6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-tiazol-5-ilmetil]-bencil}-N,N',N'-trimetil-oxalamida</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	<p>7-[5-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-N,N-dimetil-benzamida</p>
	<p>7-[5-[4-Fluoro-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-bencil]-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>
	<p>7-[5-(4-Fluoro-2-metanosulfonil-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona</p>

(continuación)

	5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
	7-{5-[2-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	7-{5-[4-Fluoro-2-(5-metil-1,1-dioxo-lambda*6*-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	N-(5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-fenil)-N,N',N'-trimetil-oxalamida
	7-[5-(2-Dimetilaminometil-4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

(continuación)

	7-[5-(4-Fluoro-2-morfolin-4-ilmetil-bencil)-tiazol-2-il]-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona
	7-{5-[2-(1,1-Dioxo-lambda*6*-isotiazolidin-2-ilmetil)-4-fluoro-bencil]-tiazol-2-il}-6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazolo [3,2-a]pirimidin-5-ona
	N-(5-Fluoro-2-{2-[6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il]-tiazol-5-ilmetil}-bencil)-N,N',N'-trimetil-oxalamida

10. Un producto para su uso como compuesto farmacéutico, opcionalmente para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica, siendo el producto un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo;

- 5 donde dicho profármaco comprende (i) un compuesto en el que un resto de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más restos de aminoácidos está unida covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre del compuesto de fórmula I, (ii) un compuesto en el que un carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo está unido covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre del compuesto de fórmula I a través del carbono carbonilo de la cadena secundaria del profármaco, o (iii) un compuesto que comprende un fosfato ácido, una sal de un fosfato ácido o un éster de fosfato; donde el fosfato ácido, sal de un fosfato ácido o éster de fosfato está unido mediante un oxígeno unido al fósforo a un hidroxilo de los compuestos de fórmula I.

11. El producto de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica donde la infección vírica es una infección por VIH o VIS.

- 15 12. El producto de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o VIS, donde la infección por VIH o VIS comprende una cepa del virus resistente a otros inhibidores de la integrasa tales como Isentrass (raltregavir, MK-0158) o elvitegravir.

- 20 13. El producto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o VIS, donde la cepa del virus comprende la enzima integrasa de VIH que contiene la mutación doble Q148H/G140S, la mutación doble N155H/E92Q, la mutación doble F121Y/T124K o la mutación triple Q148K/G140A/E138A.

- 25 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende además otro compuesto terapéuticamente activo que se aplica habitualmente en el tratamiento de una patología mencionada en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.