

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 863**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/54** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 239/553** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 08779769 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2167476**

54 Título: **Inhibidores novedosos de la transcriptasa inversa de VIH**

30 Prioridad:

**29.06.2007 US 937756 P**

**16.07.2007 US 959676 P**

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

**15.04.2015**

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL  
TECHNOLOGY (100.0%)**

**100, JANG-DONG  
YUSEONG-GU, DAEJEON 305-343, KR**

72 Inventor/es:

**GUO, HONGYAN;  
KIM, CHOUNG U.;  
LEE, ILL, YOUNG;  
MITCHELL, MICHAEL L.;  
RHODES, GERRY;  
SON, JONG CHAN y  
XU, LIANHONG**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 533 863 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**

Inhibidores novedosos de la transcriptasa inversa de VIH

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a inhibidores novedosos de la transcriptasa inversa (RT, *reverse transcriptase*) de VIH y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

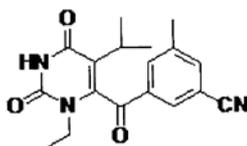
**Antecedentes de la invención**

10 En los últimos años, los inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) de VIH se han convertido en una clase importante de agentes terapéuticos para la inhibición y el tratamiento de la infección por VIH en seres humanos. Los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la transcriptasa inversa de VIH inhiben la replicación de VIH en células infectadas. Tales compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH en seres humanos, tal como se demuestra por inhibidores de RT conocidos tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir, nevirapina, delavirdina y efavirenz, los principales fármacos aprobados hasta la fecha para su uso en el tratamiento de SIDA.

15 Como con cualquier terapia antiviral, el uso de inhibidores de RT en el tratamiento de SIDA conduce finalmente a un virus que es menos sensible al fármaco administrado. La resistencia (sensibilidad reducida) a estos fármacos es el resultado de mutaciones que se producen en el segmento de transcriptasa inversa del gen *pol*. Se han caracterizado varias cepas mutantes de VIH, y se cree que la resistencia a agentes terapéuticos conocidos se debe a mutaciones en el gen de RT. Por tanto, para ser eficaces, los nuevos inhibidores de RT de VIH deben ser eficaces no sólo frente a cepas silvestres de VIH, sino que también deben demostrar eficacia frente a las cepas mutantes de aparición reciente que son resistentes a los inhibidores de RT disponibles comercialmente. Por consiguiente, continúa existiendo la necesidad de nuevos inhibidores de RT de VIH, por ejemplo, aquéllos que seleccionen como diana la RT de VIH en cepas tanto silvestres como mutantes de VIH.

**Sumario de la invención**

25 Por consiguiente, en una realización, la presente solicitud proporciona compuestos novedosos inhibidores de RT de VIH de fórmula



(I)

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula anterior en un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En otra realización, se proporciona el compuesto anterior para su uso en terapia.

**Descripción detallada**

35 A continuación se hará referencia en detalle a determinadas reivindicaciones de la invención, de las que se ilustran ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque se describirá la invención junto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas reivindicaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que puedan estar incluidos dentro del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones.

A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos y expresiones tal como se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

40 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto con el nombre comercial y el/los principio(s) activo(s) farmacéutico(s) del producto con el nombre comercial.

Según una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Tal como se usa en el presente documento, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un éster o un derivado fisiológicamente funcional del mismo. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas de los mismos, por ejemplo, “enoles” tautoméricos tal como se describe en el presente documento. De manera similar, con respecto a productos intermedios que pueden aislarse tales como por ejemplo, compuestos de fórmula (4), la expresión “un compuesto de fórmula (número)” significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

10 “Alquilo” es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

25 “Alcoxilo” significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, se une a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. La parte de alquilo de un grupo alcoxilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxilo (-O-CH<sub>3</sub> u -OMe), etoxilo (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> u -OEt), t-butoxilo (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> u -OtBu) y similares.

30 “Haloalquilo” es un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno. La parte de alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y similares.

35 “Alquenilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono, sp<sup>2</sup>. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>) y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

40 “Alquinilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH), y similares.

45 “Alquilenilo” se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalente derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono iguales o diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etilo (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-propilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y similares.

55 “Alquenileno” se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalente derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono iguales o diferentes de un alqueno original. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

“Alquinileno” se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalente derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono iguales o diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos

de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ( $-C\equiv C-$ ), propargilo ( $-CH_2C\equiv CH-$ ) y 4-pentileno ( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$ ).

“Amino” se refiere a  $-NR_2$ , en el que cada “R” se selecciona independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, etc., en los que los términos alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido son tal como se definen y describen en el presente documento. Los grupos amino típicos incluyen, pero no se limitan a  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-NH$ (bencilo sustituido o no sustituido),  $-NH$ (fenilo sustituido o no sustituido), y similares.

“Arilo” significa un radical hidrocarbonado aromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático original. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, antraceno sustituido o no sustituido, bifenilo sustituido o no sustituido, y similares.

“Arilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido). El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

“Arilalqueno” se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp^2$ , se reemplaza por un radical arilo. La parte de arilo del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo dados a conocer en el presente documento, y la parte de alqueno del arilalqueno puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alqueno dados a conocer en el presente documento. El grupo arilalqueno puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo saturado monocíclico o policíclico que contiene sólo átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como cicloalquilo bicíclico y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los cicloalquilos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, todavía más normalmente 5 ó 6 átomos de anillo. Los cicloalquilos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 ó 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espirocondensados. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

“Arilalquino” se refiere a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp$ , se reemplaza por un radical arilo. La parte de arilo del arilalquino puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo dados a conocer en el presente documento, y la parte de alquino del arilalquino puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquino dados a conocer en el presente documento. El grupo arilalquino puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquino tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término “sustituido” en referencia a alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, etc., por ejemplo, “alquilo sustituido”, “alqueno sustituido”, “arilo sustituido”, “arilalquilo sustituido”, “heterociclilo sustituido” y “carbociclilo sustituido” (por ejemplo, cicloalquilo sustituido) significa alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo) respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a,  $-X$ ,  $-R$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S^-$ ,  $-NR_2$ ,  $-N^+R_3$ ,  $=NR$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(O)R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-S(=O)_2O^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2NR$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-OP(=O)(OR)_2$ ,  $-N(=O)(OR)_2$ ,  $-N(=O)(O^-)_2$ ,  $-N(=O)(OH)_2$ ,  $-N(O)(OR)(O^-)$ ,  $-C(=O)R$ , alquilen- $C(=O)R$ ,  $-C(=O)X$ , alquilen- $C(=O)X$ ,  $-C(S)R$ ,  $-C(O)OR$ , alquilen- $C(O)OR$ ,  $-C(O)O^-$ , alquilen- $C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR$ ,  $-C(O)SR$ ,  $-C(S)SR$ ,  $-C(O)NRR$ , alquilen- $C(O)NRR$ ,  $-C(S)NRR$ ,  $-C(=NR)NRR$ , en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, un carbociclo o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alqueno, alqueno y alquino también pueden estar sustituidos de manera similar.

Los expertos en la técnica reconocerán que cuando restos tales como “alquilo”, “arilo”, “heterociclilo”, etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, podrían denominarse alternativamente restos “alqueno”, “arileno”, “heterociclileno”, etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos “alquilo”, “arilo”, “heterociclilo” originales se ha reemplazado por el/los sustituyente(s) indicado(s)). Cuando se hace referencia a restos tales como “alquilo”, “arilo”, “heterociclilo”, etc. en el presente documento como “sustituidos” o se muestra esquemáticamente que están sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de

sustituyentes oscila entre cero y un número entero positivo), entonces se entiende que los términos “alquilo”, “arilo”, “heterociclilo”, etc. son intercambiables con “alquileno”, “arileno”, “heterociclileno”, etc.

El término “profármaco” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el principio activo, como resultado de la/s reacción/reacciones química(s) espontánea(s), reacción/reacciones química(s) catalizada(s) por enzimas, fotólisis y/o reacción/reacciones química(s) metabólica(s). Un profármaco es por tanto una forma latente o un análogo modificado de manera covalente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula (I) deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable como para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que compuestos de fórmula (I) que tienen tal estabilidad se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que se une a la molécula original se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxilo (por ejemplo,  $-\text{OCH}_3$ , etc.), una amina (por ejemplo,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo,  $-\text{SCH}_3$ ). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ , etc.), una alquilamina (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , etc.) o un tioalquil éter (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ), un grupo aminoalquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) o un grupo alquiltiol (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

“Heterociclo” o “heterociclilo” tal como se usa en el presente documento incluye a modo de ejemplo y no de limitación los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, “heterociclo” incluye un “carbociclo” tal como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Los términos “heterociclo” o “heterociclilo” incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes dados a conocer en el presente documento incluyendo grupos carbonilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo con azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo, y similares (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un

isoidol o una isoidolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido). Todavía más normalmente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

5 “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileo). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclil- $CH_2$ -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en los que la parte de “heterociclilo” incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un  
10 experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la parte de alquilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o uno carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte de alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación  
15 heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc. (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

20 “Heterociclilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp^2$ , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno). La parte de heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de química heterocíclica moderna), y la parte de alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo dados a conocer en el presente  
25 documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la parte de alquenilo del heterociclilalquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o uno carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte de alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

30 “Heterociclilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp$ , se reemplaza por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno). La parte de heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Principios de química heterocíclica moderna), y la parte de alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo dados a conocer en el presente  
35 documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la parte de alquinilo del heterociclilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o uno carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la parte de alquinilo del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono.

40 “Heteroarilo” se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitativos de heteroátomos adecuados que pueden estar incluidos en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de anillos de heteroarilo incluyen todos los enumerados en la definición de “heterociclilo”, incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoidolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc. (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).  
45

“Carbociclo” o “carbociclilo” se refiere a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 7  
50 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, todavía más normalmente 5 ó 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono- y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido).

55 “Acilo” se refiere a un  $-C(O)$ -alquilo,  $-C(O)$ -carbociclo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -heterociclo (sustituido o no sustituido), en los que la parte de alquilo, carbociclo o heterociclo del mismo es tal como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de “acilo” incluyen  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)C(CH_3)_3$ ,  $-C(O)$ -fenilo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -ciclopropilo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -ciclobutilo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -ciclopentilo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -ciclohexilo (sustituido o no sustituido),  $-C(O)$ -  
60 piridilo (sustituido o no sustituido), etc.

5 “Arlheteroalquilo” se refiere a un heteroalquilo tal como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede unirse o bien a un átomo de carbono o bien a un heteroátomo) se ha reemplazado por un grupo arilo tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden unirse a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilen en las fórmulas generales anteriores pueden estar además sustituidos con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en el presente documento.

10 “Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de heteroarilalquilo incluyen -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirrolilo, -CH<sub>2</sub>-oxazolilo, -CH<sub>2</sub>-indolilo, -CH<sub>2</sub>-isoindolilo, -CH<sub>2</sub>-purinilo, -CH<sub>2</sub>-furanilo, -CH<sub>2</sub>-tienilo, -CH<sub>2</sub>-benzofuranilo, -CH<sub>2</sub>-benzotiofenilo, -CH<sub>2</sub>-carbazolilo, -CH<sub>2</sub>-imidazolilo, -CH<sub>2</sub>-tiazolilo, -CH<sub>2</sub>-isoxazolilo, -CH<sub>2</sub>-pirazolilo, -CH<sub>2</sub>-isotiazolilo, -CH<sub>2</sub>-quinolilo, -CH<sub>2</sub>-isoquinolilo, -CH<sub>2</sub>-piridazilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidilo, -CH<sub>2</sub>-pirazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirrolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-oxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-indolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoindolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-purinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-furanilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tienilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzofuranilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzotiofenilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-carbazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-imidazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isotiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-quinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoquinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirimidilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazilo, etc.

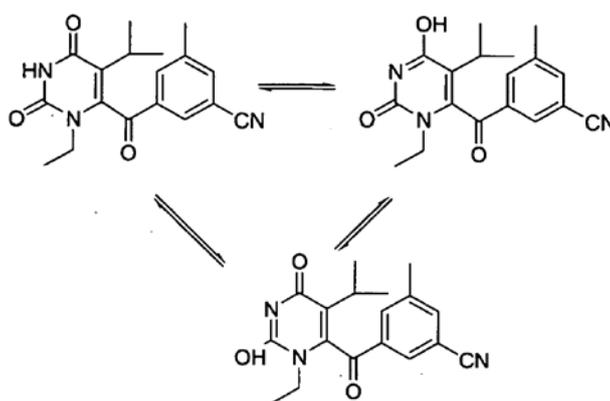
20 “Sililoxilo” se refiere a un grupo -O-SiR<sub>3</sub>, en el que R incluye alquilo, arilo (sustituido o no sustituido) y heteroarilo (sustituido o no sustituido), o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de grupos sililoxilo incluyen -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>tBu, -O-Si(tBu)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-Si(tBu)<sub>3</sub>, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>fenilo, -O-Si(fenil)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-Si(fenilo)<sub>3</sub>.

25 Los términos “fosfonato” y “grupo fosfonato” significan un resto o grupo funcional dentro de una molécula que comprende al menos un enlace fósforo-carbono, y al menos un doble enlace fósforo-oxígeno. El átomo de fósforo está sustituido adicionalmente con sustituyentes de oxígeno, azufre y nitrógeno. Tal como se define en el presente documento, “fosfonato” y “grupo fosfonato” incluyen moléculas con grupos funcionales ácido fosfónico, monoéster fosfónico, diéster fosfónico, fosfonoamido, fosfonodiamido y fosfonotioato.

30 “Grupo de unión” o “unión” se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena o un grupo de átomos que une covalentemente un grupo fosfonato o fosfinato a un fármaco. Los grupos de unión que incluyen restos tales como: unidades de repetición de alquiloxilo (por ejemplo, polietilenoalquilo, PEG, polimetilenoalquilo) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamine™); y éster y amidas de diácidos incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

“Opcionalmente sustituido” se refiere a un resto particular del compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

35 “Éster del mismo” significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula se reemplaza por una función -C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula se reemplaza por una función -OC(O)R, en la que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo pero sin limitarse a alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo y derivados sustituidos de los mismos. Los ésteres también pueden incluir ésteres, tal como se describió anteriormente, de “enoles tautoméricos”, por ejemplo tal como se muestra a continuación:



El término “éster del mismo” incluye, pero no se limita a, ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

“Sal del mismo” significa cualquier sal de adición de ácido y/o base de un compuesto según la invención; preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

“Sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de un compuesto que es, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una razón riesgo/beneficio razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite, y eficaz para su uso pretendido. Cuando sea aplicable y compatible con las propiedades químicas del compuesto de fórmula (I) o (II), el término incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Se encuentran listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S. M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19.

“Tratamiento” o “tratar” significa la administración de un compuesto o una composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la enfermedad por VIH y/o reducir la carga viral en un paciente. El término “tratamiento” o “tratar” también abarca la administración de un compuesto o una composición según la presente invención tras la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para impedir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o una composición según la presente invención para prevenir la transmisión perinatal de VIH de la madre al hijo, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño en el plazo de los primeros días de vida.

“Quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles a la pareja que es su imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles a su pareja que es su imagen especular.

“Estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

“Enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno de otro.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente S. N. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Se emplean los prefijos d y l o (+) y (-) para designar el signo de la rotación de luz polarizada en un plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección ni estereospecificidad en una reacción o un proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carente de actividad óptica.

#### Grupos protectores

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

Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan comúnmente, y se usan opcionalmente para impedir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión en cuanto a qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico “PG” dependerá de la química de la reacción frente a la que va a protegerse (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y el sentido pretendido de la síntesis. Los grupos PG no es necesario que sean, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usarán PG para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para impedir por tanto reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficiencia de síntesis. El orden de desprotección para producir grupos libres, desprotegidos depende del sentido pretendido de la síntesis y las condiciones de reacción que van a encontrarse, y puede producirse en cualquier orden determinado por el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos

protectores para grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster pueden funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores ni de éter ni éster, tal como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, comentadas a continuación.

Se describe un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de escisión química correspondientes en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véanse también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora como referencia en su totalidad al presente documento. En particular el capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, el capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, el capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, el capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, el capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos véase Greene tal como se expone a continuación. Tales grupos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

#### Grupos protectores formadores de éter y éster

Los grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonoamidato, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de éster carboxílico y (3) grupos formadores de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfonato.

#### Metabolitos de los compuestos de la invención

También se encuentran dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, C<sup>14</sup> o H<sup>3</sup>), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, permitiendo que pase tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente puesto que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que pueden unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de modo convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que en estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren por lo demás *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención aunque no presenten actividad antiinfecciosa por sí mismos.

#### Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Se preparan formulaciones acuosas en forma estéril, y cuando están destinadas para su suministro mediante una administración distinta a la oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), incorporado al presente documento como referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, pero es habitualmente de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un principio activo, tal como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros componentes terapéuticos. El/los portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los demás componentes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporado al presente documento como referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el portador que

constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto.

5 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como bolo, electuario o pasta.

10 Un comprimido se prepara mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos sometidos a compresión mediante la compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y opcionalmente se  
15 formulan de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o pomada tópica que contiene el/los principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20% p/p (incluyendo principio(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% p/p tales como el 0,6% p/p, el 0,7% p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15% p/p y lo más preferiblemente del 0,5 al 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende de manera deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

40 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

50 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral, pueden prepararse por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo,

- 5 diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.
- 10 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 15 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que se produce de manera natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como n-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 20 Pueden formularse suspensiones aceitosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos en el presente documento, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 25 Los gránulos y polvos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los datos a conocer anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen de manera natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno-sorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saborizante o uno colorante.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginoso. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butano-diol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginoso. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butano-diol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginoso. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butano-diol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 50 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada para infusión intravenosa puede
- 55 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada para infusión intravenosa puede
- 60 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada para infusión intravenosa puede

contener desde aproximadamente 3 hasta 500 µg del principio activo por mililitro de disolución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10%, particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 µm en incrementos tales como de 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca de modo que se alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Pueden prepararse formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o de polvo seco según métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, tal como se describe en el presente documento.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del principio activo portadores tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

30 Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se preparan disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferida son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, tal como se citó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

35 Debe entenderse que además de los componentes mencionados particularmente en lo anterior, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo tal como se definió anteriormente junto con un portador veterinario.

40 Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.

45 También pueden formularse compuestos de la invención para proporcionar la liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, la invención también proporcionó composiciones que comprendían uno o más compuestos de la invención formulados para la liberación sostenida o controlada.

50 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza del estado que esté tratándose, la toxicidad, si el compuesto está usándose de forma profiláctica (menores dosis) o frente a una enfermedad o estado activo, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico clínico usando estudios de aumento gradual de dosis convencionales. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, normalmente, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, más normalmente, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día, incluso más normalmente, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará entre 1 mg y 1000 mg o entre

5 mg y 500 mg, y puede adoptar la forma de dosis individuales o múltiples.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico activo adicional y un portador farmacéuticamente aceptable.

Terapia de combinación para VIH

- 10 En una realización, los ejemplos no limitativos de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, 15 inhibidores de la entrada, inhibidores de ARNasa H, inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VIH, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 20 1) inhibidores de la proteasa de VIH, por ejemplo, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir), nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), breacanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL-100), DG35 y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742,

- 25 2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201 (Thiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182,

- 30 3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (Videx), estavudina (Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (Epivir), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvicitabina (ACH 126443), alovudina (MIV-310), MIV-210, racivir (FTC racémico, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, dioxolanotimina, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y fosalvudina tidoxilo (HDP 99.0003),

- 35 4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, fumarato de disoproxilo de tenofovir (Viread) y adefovir dipivoxilo,

- 40 5) inhibidores de la integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040 y BA 011,

- 6) inhibidores de gp41, por ejemplo, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029 y TRI-1144,

- 45 7) inhibidores de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438,

- 8) inhibidores de la entrada, por ejemplo, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326,

- 9) inhibidores de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/CR, KPC-2 y MNLP62,

- 10) inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina,

- 50 11) inhibidores de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004,

- 12) inhibidores de CCR8, por ejemplo, ZK-756326,

13) inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112,

14) inhibidores de la maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, ACH-100706

15) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 y roxitromicina, y

5 16) otros fármacos para tratar VIH, por ejemplo, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889.

10 En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o éster del mismo; y una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de la entrada, inhibidores de ARNasa H, inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar VIH, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

#### Vías de administración

20 Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento los principios activos) se administran por cualquier vía apropiada para el estado que va a tratarse. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

#### Terapia de combinación

25 En una realización, los compuestos de la invención pueden administrarse solos, por ejemplo, sin otros principios o agentes terapéuticos activos. En otra realización, los compuestos de la invención se usan en combinación con otros principios o agentes terapéuticos activos. Preferiblemente, los otros principios o agentes terapéuticos activos son inhibidores de la proteasa de VIH, otros inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la entrada/fusión de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la maduración/gemación de VIH, o combinaciones de los mismos.

30 Las combinaciones de los compuestos de fórmula (I) se seleccionan normalmente basándose en el estado que va a tratarse, reactividades cruzadas de componentes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, por VIH o VHC), las composiciones de la invención se combinan con agentes antiinfecciosos (tales como los descritos en el presente documento).

35 Los ejemplos no limitativos de agentes antiinfecciosos adecuados, adecuados para la combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de la entrada, inhibidores de ARNasa H, inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar VIH, y combinaciones de los mismos. Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa de VIH, por ejemplo, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir), nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), brexanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL-100), DG35 y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742; 2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201 (Thiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182; 3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, por ejemplo, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (Videx), estavudina (Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (Epivir), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvucitabina (ACH 126443), alovudina (MIV-310), MIV-210, racivir (FTC racémico, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, dioxolano-timina, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y fosalvudina tidoxilo (HDP 99.0003); 4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa

inversa de VIH, por ejemplo, fumarato de disoproxilo de tenofovir (Viread) y adefovir dipivoxilo; 5) inhibidores de la integrasa de VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040 y BA 011; 6) inhibidores de gp41, por ejemplo, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029 y TRI-1144; 7) inhibidores de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438; 8) inhibidores de la entrada, por ejemplo, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326; 9) inhibidores de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/CR, KPC-2 y MNLP62; 10) inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina; 11) inhibidores de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004; 12) inhibidores de CCR8, por ejemplo, ZK-756326; 13) inhibidores de ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112; 14) inhibidores de la maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, ACH-100706; 15) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 y roxitromicina; otros fármacos para tratar VIH, por ejemplo, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos están ambas presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en el plazo de segundos, minutos u horas desde la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida en el plazo de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en el plazo de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención en primer lugar, seguida tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos en primer lugar, seguida tras un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir el efecto logrado cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Puede lograrse un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran de manera alternada o en paralelo como formulaciones independientes; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia alterna, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas independientes, o mediante diferentes inyecciones en jeringas independientes. En general, durante la terapia alterna, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosis eficaces de dos o más principios activos.

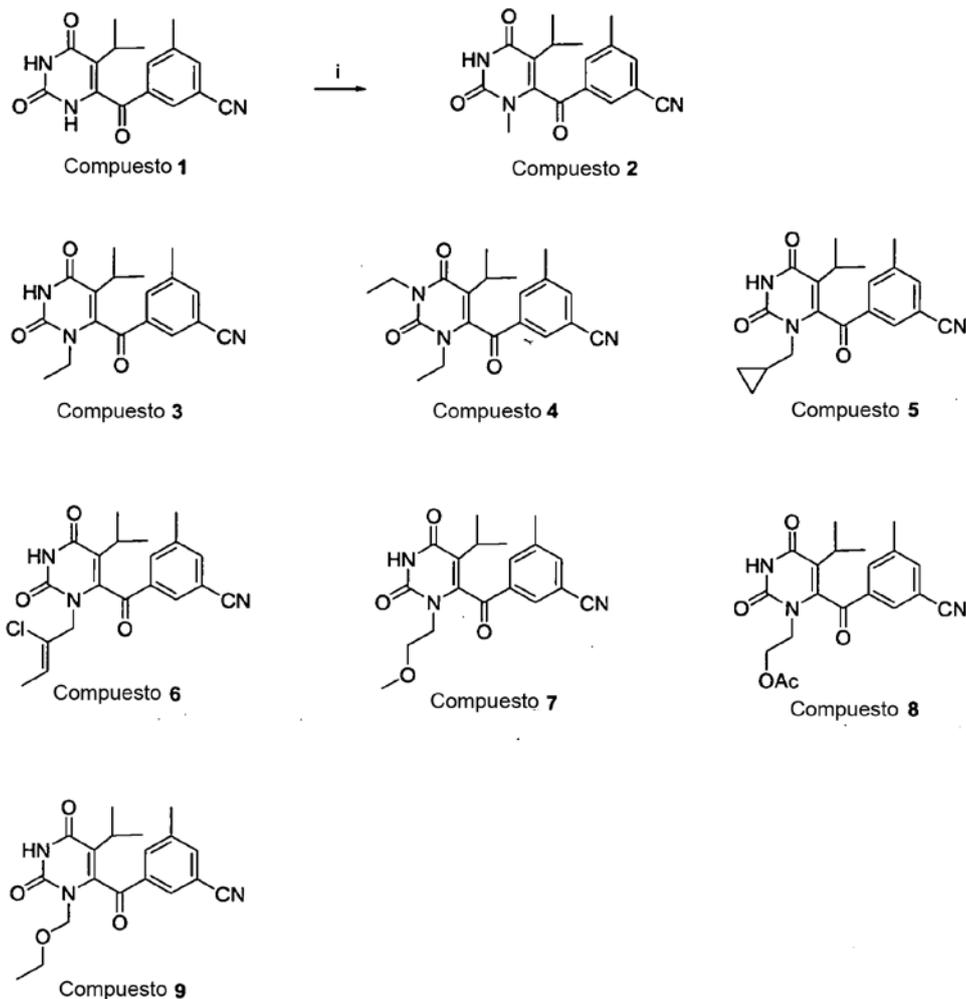
En otra realización, la presente solicitud prevé el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un paciente.

En otra realización, la presente solicitud prevé el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar SIDA o complejo relacionado con el SIDA (CRS) en un paciente.

En otra realización, la presente solicitud prevé el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para inhibir la replicación de un retrovirus en un paciente.

## Ejemplos

## Esquema 1



Reactivos y condiciones: i. haluro de alquilo,  $K_2CO_3$ , DMF o  $CH_3CH_2OCH_2Cl$ ,  $SnCl_4$ , acetonitrilo

5 Compuesto 1: Se preparó el compuesto 1 usando el siguiente procedimiento general:

Se hizo reaccionar ácido 5-isopropilbarbitúrico (Lancaster) con oxiclورو de fósforo para proporcionar 2,4,6-tricloro-5-isopropilpirimidina. Entonces se hizo reaccionar la 2,4,6-tricloro-5-isopropilpirimidina con alcóxido de bencilo para formar 2,4-bis(benciloxi)-6-cloro-5-isopropilpirimidina. Entonces se hizo reaccionar la 2,4-bis(benciloxi)-6-cloro-5-isopropilpirimidina con 3-(cianometil)-5-metilbenzonitrilo para formar 3-((2,6-bis(benciloxi)-5-isopropilpirimidin-4-il)(ciano)metil)-5-metilbenzonitrilo. Se trató el 3-((2,6-bis(benciloxi)-5-isopropilpirimidin-4-il)(ciano)metil)-5-metilbenzonitrilo con NaH y  $O_2$  para formar la cetona 3-(2,6-bis(benciloxi)-5-isopropilpirimidin-4-carbonil)-5-metilbenzonitrilo, que entonces se hidrogenó catalíticamente para formar el compuesto 1.

Se preparó el producto intermedio 3-(cianometil)-5-metilbenzonitrilo en múltiples etapas a partir de ácido 3,5-dimetilbenzoico mediante la cloración de ácido 3,5-dimetilbenzoico con cloruro de tionilo para formar el cloruro de ácido, luego la formación de la amida correspondiente, 3,5-dimetilbenzamida, mediante la reacción con hidróxido de amonio. Se formó el bromometilnitrilo correspondiente, 3-(bromometil)-5-metilbenzonitrilo, haciendo reaccionar la 3,5-dimetilbenzamida con NBS y peróxido de benzoilo con irradiación UV. Entonces se formó el 3-(cianometil)-5-metilbenzonitrilo a partir de 3-(bromometil)-5-metilbenzonitrilo mediante reacción con KCN.

Compuesto 2: A una mezcla de carbonato de litio (13,2 mg, 0,178 mmol), 3-(5-isopropil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carbonil)-5-metil-benzonitrilo (compuesto 1, 52,9 mg, 0,178 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió yodometano (11,1  $\mu$ l, 0,178 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 72 h. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio. Se retiró la fase orgánica, se secó ( $MgSO_4$ ), se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo a

del 5 al 100%/H<sub>2</sub>O) para dar un polvo blanco tras liofilización (17,4 mg, 31%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,23 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). Espectro de masas: 312,2 (M+H), 310,0 (M-H).

5 Compuesto 3: A una mezcla de carbonato de potasio (0,67 g, 4,85 mmol), compuesto 1 (1,44 g, 4,85 mmol, 1,0 eq.) en DMF (23 ml) a 0°C se le añadió yodoetano (0,326 ml, 4,04 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio. Se retiró la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo a del 20 al 50%/hexano) para dar 3-(3-etil-5-isopropil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidin-4-carbonil)-5-metil-benzonitrilo (0,900 g, 68%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (a, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 3,9-3,8 (m, 1 H), 3,2-3,1 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,1-1,0 (m, 6 H); espectro de masas: 326,2 (M+H), 324,0 (M-H); y

3-(1,3-Dietil-5-isopropil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-pirimidin-4-carbonil)-5-metil-benzonitrilo, compuesto 4 (0,0899 g) <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 4,0-3,8 (m, 3 H), 3,3-3,1 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 1,3-1,0 (m, 12 H).

15 Compuesto 5: A una mezcla de carbonato de potasio (0,046 g, 0,336 mmol), compuesto 1 (0,100 g, 0,336 mmol) en DMF (3,0 ml) a 0°C se le añadió (bromometil)ciclopropano (22 µl, 0,224 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio. Se retiró la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo a del 20 al 50%/hexano) para dar un polvo blanco tras liofilización (0,0308 g, 39%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,62 (a, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 3,56 (dd, J = 14,7, 8,1 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 14,7, 5,7 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,9-0,7 (m, 1 H), 0,4-0,2 (m, 4 H); espectro de masas: 352,1 (M+H), 350,0 (M-H).

25 Compuesto 6: Se agitó a 0°C una mezcla de carbonato de potasio (29 mg, 0,212 mmol, 1,2 eq.), compuesto 1 (76 mg, 0,254 mmol, 1,0 eq.) y 1-bromo-2-cloro-but-2-eno (36 mg, 0,212 mmol, 1,0 eq., preparado según Kuehne *et al.* J. Org. Chem. 1996, 61(22), 7873-7801) en DMF (2,0 ml), luego se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio. Se retiró la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo a del 5 al 100%/H<sub>2</sub>O) para dar un polvo blanco tras liofilización (20,6 mg, 25%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,67 (a, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 5,4-5,35 (m, 1 H), 5,02 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,2-2,0 (m, 1 H), 1,2-1,0 (m, 9 H). Espectro de masas: 386,1, 388,1 (M+H).

35 Compuesto 7: Se disolvió el compuesto 1 (95 mg, 0,32 mmol, 1,2 eq.) en 3 ml de DMF. Se le añadió carbonato de potasio (37 mg, 1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadieron 1-bromo-2-metoxi-etano (37 mg, 0,266 mmol, 1 eq.) y yoduro de litio (36 mg, 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por lavado con salmuera. Se concentró la fase orgánica y se purificó (gel de sílice, EtOAc al 0-80%/hexano) seguido por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo a del 5 al 100%/H<sub>2</sub>O) para dar un polvo blanco tras liofilización (24,8 mg, 26%). La CL-EM muestra 356,1 (M+1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 3,78 (m, 2 H), 3,59 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,2 (m, 1 H), 1,20 (dd, 6 H).

40 Compuesto 8: Se disolvió el compuesto 1 (62 mg, 0,208 mmol, 1,2 eq.) en 2 ml de DMF. Se le añadió carbonato de potasio (24 mg, 1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadieron éster 2-bromo-etílico del ácido acético (29 mg, 0,174 mmol, 1 eq.) y yoduro de litio (23 mg, 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por lavado con salmuera. Se concentró la fase orgánica y se purificó (gel de sílice, EtOAc al 0-80%/hexano) seguido por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex Synergi®, acetonitrilo a del 5 al 100%/H<sub>2</sub>O) para dar un polvo blanco tras liofilización (15 mg, 22%). La CL-EM muestra 384,0 (M+1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,06 (a, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,08 (m, 2 H), 3,40 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,20 (dd, 6 H).

50 Compuesto 9: Se calentó una mezcla de compuesto 1 (0,0953 g, 0,321 mmol), clorotrimetilsilano (2,0 µl, 0,016 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 ml) a 140°C hasta que se formó una disolución de color marrón (4 h). Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en acetonitrilo (1,6 ml) y se le añadieron clorometil etil éter (31 µl, 0,321 mmol) y tetracloruro de estaño (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 32 µl, 0,0321 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, entonces se extinguió con disolución saturada de bicarbonato de sodio durante 1 h. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se retiró la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo a del 10 al 40%/hexano) para dar una espuma. Se recristalizó en metanol a reflujo proporcionando un sólido blando (0,0639 g, 56%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,15 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 5,40 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,9

Hz, 3 H), 0,70 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); espectro de masas: 356,0 (M+H), 354,0 (M-H).

Ensayos antivirales y de citotoxicidad en células MT2 y MT4.

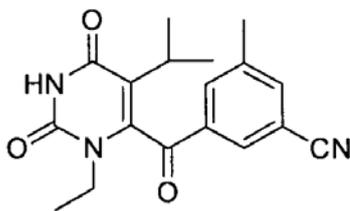
5 Para el ensayo antiviral utilizando células MT-2, se añadieron 50 µl de concentración de prueba 2X de compuesto diluido en serie 5 veces en medio de cultivo con FBS al 10% a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (9 concentraciones) por triplicado. Se infectaron las células MT-2 con VIH-IIIb a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0,01 durante 3 horas. Entonces se añadieron cincuenta microlitros de suspensión de células infectadas en medio de cultivo con FBS al 10% (~1,5 x 10<sup>4</sup> células) a cada pocillo que contenía 50 µl de compuesto diluido. Se incubaron entonces las placas a 37°C durante 5 días. Para el ensayo antiviral utilizando células MT-4, se añadieron 20 µl de concentración de prueba 2X de compuesto diluido en serie 5 veces en medio de cultivo con FBS al 10% a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (7 concentraciones) por triplicado. A continuación se mezclaron las células MT-4 con VIH-IIIb a una m.o.i. de 0,1 y se añadieron inmediatamente 20 µl de mezcla de virus/células (~2000 células) a cada pocillo que contenía 20 µl de compuesto diluido. Se incubaron entonces las placas a 37°C durante 5 días. Tras 5 días de incubación, se añadieron 100 µl de reactivo CellTiter-Glo™ (n.º de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo que contenía células MT-2 y 40 µl a cada pocillo que contenía células MT-4. Se llevó a cabo la lisis celular mediante incubación a temperatura ambiente durante 10 min y se leyó la quimioluminiscencia.

20 Para la evaluación de la citotoxicidad de los compuestos en células MT-2, el protocolo fue idéntico al del ensayo antiviral en células MT-2, excepto porque se usaron células no infectadas y una dilución en serie de 3 veces de los compuestos. Para la evaluación de la citotoxicidad en células MT-4, el protocolo es idéntico al del ensayo antiviral en células MT-4, excepto porque no se añadió virus.

25 Los compuestos sometidos a prueba tienen valores de CE<sub>50</sub> antiviral (nM) en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 500, o menos de aproximadamente 400, o menos de aproximadamente 300, o menos de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100, o menos de aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 20, o menos de aproximadamente 10. Los compuestos 3, 5, 6, 9, 13, 14, 17, 25, 38, 46, 47, 54, 56, 57, 60, 70, 72, 73, 74, 76, 80, 86 y 115 tienen valores de CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10.

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de fórmula:



- 5
2. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.
  3. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en terapia.