

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 727**

51 Int. Cl.:

**C07J 63/00** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2012 PCT/US2012/056186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO2013043778**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2012 E 12766825 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2758419**

54 Título: **Derivados de ácido betulínico novedosos con actividad antivírica**

30 Prioridad:

**21.09.2011 US 201161537099 P**

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

**10.05.2017**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**LIU, ZHENG;  
MEANWELL, NICHOLAS A. y  
REGUEIRO-REN, ALICIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 611 727 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido betulínico novedosos con actividad antivírica

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos útiles contra el VIH y, más particularmente, a compuestos obtenidos a partir del ácido betulínico y otros compuestos estructuralmente relacionados que son útiles como inhibidores de la maduración del VIH y a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a procedimientos para su preparación.

**Antecedentes de la invención**

10 La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico serio, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial hasta finales de 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirido) ha aumentado rápidamente. En 2005, se denunciaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de VIH incluyen inhibidores de nucleósidos de transcriptasa inversa (RT) o combinaciones de píldoras individuales aprobadas: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®),  
15 stavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (o Viread®), emtricitabina (o FTC - Emtriva®), Combivir® (contiene -3TC plus AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores no nucleósido de transcriptasa inversa: rilpivirina (o Edurant®), nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®), Complera® (Truvada® + Edurant®) y etravirina, e inhibidores peptidomiméticos de proteasas o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tipranavir (Aptivus®), e inhibidores de integrasa, tal como raltegravir (Isentress®), e inhibidores de entrada, tal como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).

25 Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación vírica si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas en las tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA como consecuencia de la solicitud generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, entre el 30 y el 50% de los pacientes pueden fallar en las terapias de fármacos combinados. La insuficiencia de la potencia del fármaco, el incumplimiento, la penetración restringida del tejido y las limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no pueden fosforilarse en células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida rotación de VIH-1 combinada con la incorporación frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y fracasos de tratamiento cuando están presentes concentraciones de fármaco subóptimas. Por lo tanto, se necesitan agentes anti-VIH novedosos que exhiban patrones de resistencia distintos y perfiles farmacocinéticos y de seguridad adecuados para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores mejorados de la fusión del VIH y los antagonistas del co-receptor de la entrada al VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH adicionales que se están estudiando por varios investigadores.

40 Los inhibidores de unión al VIH son una subclase adicional de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de superficie del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor de célula huésped CD4. Por lo tanto, evitan que el VIH se adhiera a las células T CD4 humanas y bloquee la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación del VIH se han mejorado en un esfuerzo para obtener compuestos con máxima utilidad y eficacia como agentes antivirales. En particular, los documentos US 7.354.924 y el US 2005/0209246 son ilustrativos de los inhibidores de la fijación de VIH.

45 Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento del VIH se llama inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es el último de hasta 10 o más etapas en la replicación del VIH o en el ciclo de vida del VIH, en los que el VIH se convierte en infeccioso como consecuencia de varios eventos de escisión mediados por proteasa del VIH en la proteína gag que finalmente da como resultado la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de la maduración impiden que la cápside del VIH se ensamble y madure adecuadamente, forme un recubrimiento externo protector o de emerger de las células humanas. En su lugar, se producen virus no infecciosos, evitando ciclos posteriores de infección por VIH.

50 Se ha demostrado que determinados derivados del ácido betulínico presentan una potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7.365.221 desvela derivados de betulina monoacilada y dihidrobetulina, y su uso como agentes anti-VIH. Como se ha comentado en la referencia 221, la esterificación del ácido betulínico (1) con determinados grupos acilo sustituidos, tales como los grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo produjeron derivados que tenían actividad aumentada (Kashiwada, Y., y col., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Los derivados de ácido betulínico acilado y ácido dihidrobetulínico que son potentes agentes anti-VIH también se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 5.679.828. La esterificación del

hidroxilo en el carbono 3 de la betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1.

Otras referencias del uso del tratamiento por infección por VIH con compuestos obtenidos a partir del ácido betulínico incluyen los documentos US 2005/0239748 y US 2008/0207573, así como los documentos WO2006/053255, WO2009/100532 y WO2011/007230.

Un compuesto de maduración del VIH que está en desarrollo se ha identificado como Bevirimat o PA-457, con la fórmula química de  $C_{16}H_{56}O_6$  y el nombre IUPAC de ácido 3 $\beta$ -(3-carboxi-3-metil-butanoiloxi) lup-20(29)-en-28-oico.

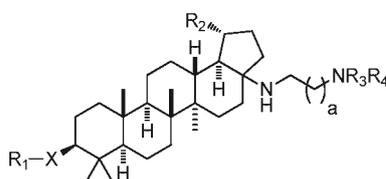
También se hace referencia en el presente documento a las solicitudes de Bristol-Myers Squibb intitolado "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" documento USSN 13/151.706 presentado el 2 de junio de 2011 (documento US 20120142707A1) y "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" documento USSN 13/151.722, presentado el 2 de junio de 2011 (documento US20120142653A1). También se hace referencia a las solicitudes intitoladas "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" documento USSN 13/359.680, presentado el 27 de enero de 2012, y "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" documento USSN 13/359,727, presentado el 27 de enero de 2012.

Lo que se necesita ahora en la técnica son compuestos novedosos que sean útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I a continuación, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como VIH. Los compuestos de Fórmula I son agentes antivirales eficaces, particularmente como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y el SIDA.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula I

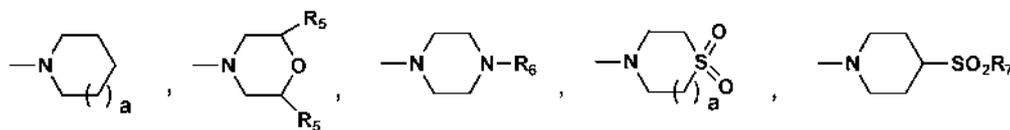
en la que a es de 1 a 4;

X es -O;

R<sub>1</sub> es -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, o -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo de -H, metilo, isopropenilo e isopropilo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se cogen junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



R<sub>5</sub> es independientemente -H o -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir;

R<sub>6</sub> se selecciona entre el grupo de -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>

R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo de -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir y arilo; y

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir y alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>.

Un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en el que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de la Fórmula I anterior, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con una cantidad antivírica eficaz de otro agente de tratamiento del

SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico del SIDA; (b) un agente anti-infeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada al VIH.

5 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente en combinación con una cantidad antiviral efectiva de otro agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente anti-infeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otro inhibidor de la entrada al VIH.

También se describen uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula I

10 También se proporcionan en el presente documento compuestos intermedios útiles en la fabricación de los compuestos de Fórmula I.

La presente divulgación se refiere a estos, así como a otros fines importantes, descritas a continuación en el presente documento.

### **Descripción detallada de las reivindicaciones**

15 Ya que los compuestos de la presente invención pueden presentar centros asimétricos y por lo tanto aparecen como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

#### *Definiciones*

A menos que se muestre específicamente otra cosa en otra parte de la solicitud, pueden usarse en el presente documento uno o más de los siguientes términos, y tendrán los siguientes significados:

20 "H" se refiere a hidrógeno, que incluye sus isótopos, tal como deuterio.

La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) significa de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

25 "Fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede sustituirse independientemente con un átomo de F;

"Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

30 Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a todos los grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo, son fenilo, naptalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 35 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalíclicico de cinco o seis miembros.

40 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugados. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar unido ya sea a un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Ha de observarse que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupo heteroarilo, son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 45 pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son como se han definido anteriormente. 50

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclicico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no pretenden abarcar sistemas que no existirían. Los anillos también tienen uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los

anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos, son azetidino, piperidino, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y  $-NR^xR^y$ , en el que  $R^x$  y  $R^y$  son como se han definido anteriormente.

5 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático, saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique en el presente documento un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos, es preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y combinados, un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

10 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a todos los grupos de carbono monocíclicos o de anillo condensado (es decir, anillo que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) en el que uno o más anillo no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes, es preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y  $-NR^xR^y$  con  $R^x$  y  $R^y$  como se ha definido anteriormente.

15 Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

20 Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

25 Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un -O-cicloalquilo como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un -O-heteroarilo, como se define en el presente documento.

30 Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroalícloxi" se refiere a un a heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

35 Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.

40 Un grupo "tioheteroalícloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)-R$ , en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se definen cada uno en el presente documento.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=S)-R''$ , con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "ceto" se refiere a un grupo  $-CC(=O)C-$  en el que el carbono en uno o ambos lados del  $C=O$  puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.

5 Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo  $Z_3CC(=O)-$  con siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a unos grupos  $-C(=O)O-R''$ , con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo  $R''C(O)O-$ , con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.

10 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo  $-CZ_3$ , en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a unos grupos  $Z_3CS(=O)_2-$  con Z como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo  $Z_3CS(=O)_2NR^X-$  con Z como se ha definido anteriormente y siendo  $R^X$  H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "sulfinito" se refiere a un grupo  $-S(=O)-R''$ , siendo R" alquilo (C<sub>1-6</sub>).

15 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2R''$  siendo R" alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un  $-S(=O)_2NR^XR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo  $R''S(=O)_2NR^X-$ , siendo  $R^X$  H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=O)NR^XR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $R^XOC(=O)NR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

20 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=S)NR^XR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $R^XOC(=S)NR^Y-$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "amino" se refiere a un grupo  $-NH_2$ .

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo  $-C(=O)NR^XR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo  $-C(=S)NR^XR^Y$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

25 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo  $R^XC(=O)NR^Y-$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo  $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$ , siendo  $R^X$ ,  $R^Y$ , y  $R^{Y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo  $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$ , siendo  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^{Y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "amidino" se refiere a un grupo  $R^XR^YNC(=N)-$ , siendo  $R^X$  y  $R^Y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

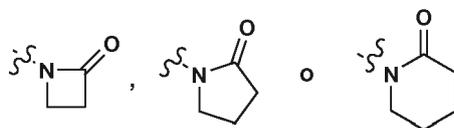
30 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo  $-CN$ .

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo  $-Si(R'')_3$ , siendo R" alquilo (C<sub>1-6</sub>) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un  $P(=O)(OR^X)_2$  siendo  $R^X$  alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo  $-NR^XNR^YR^{Y2}$ , siendo  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^{Y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



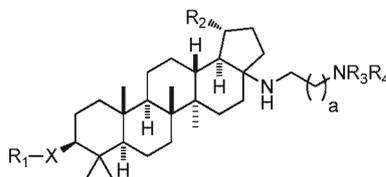
Pueden combinarse dos grupos R adyacentes para formar un anillo condensado arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional que porta inicialmente los grupos R.

Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en sistemas heteroarilo pueden ser "participar en un anillo heteroarilo de doble enlace", y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto determina si los nitrógenos pueden ser sustituidos por los químicos bien entendidos en la técnica. La descripción y las reivindicaciones de la presente descripción se basan en los principios generales conocidos del enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe que son inestables o que no pueden existir basándose en la bibliografía

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del ámbito de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir las sales de adición de base no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las obtenidos a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con tales contraiones como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalino térreo, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano) o con bases tal como piperidina o morfolina.

También se describen en el presente documento "profármacos" de los compuestos de la invención. El término "profármaco" como se usa en el presente documento abarca tanto la expresión "ésteres de profármaco" como la expresión "éteres de profármaco". La expresión "ésteres de profármaco" como se emplea en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de los compuestos de Fórmula I con agentes acilantes o agentes fosforilantes sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de aminoácidos ésteres, fosfatos, ésteres de semiácido, tales como malonatos, succinatos o glutaratos y similares. En determinadas realizaciones, se prefieren especialmente los ésteres de aminoácido.

Como se ha mostrado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

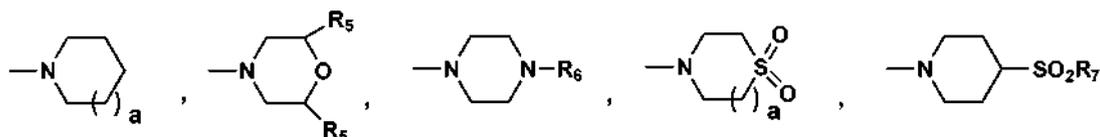
en la que a es de 1 a 4;

X es -O;

R<sub>1</sub> es -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH o -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo de -H, metilo, isopropenilo e isopropilo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se cogen junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



R<sub>5</sub> es independientemente -H o -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir;

R<sub>6</sub> se selecciona entre el grupo de -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>

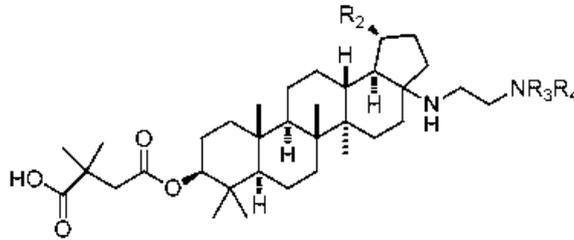
R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo de -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir y arilo; y

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir y alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>.

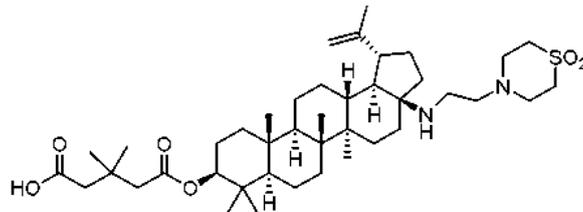
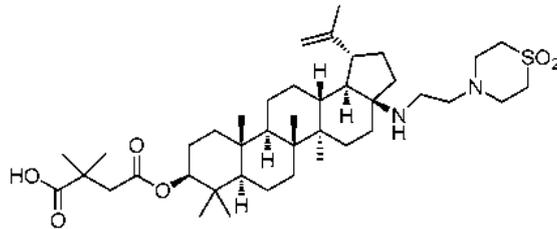
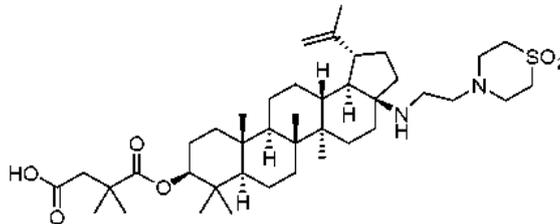
Los compuestos más preferidos de Fórmula I incluyen aquellos en los que a es 1.

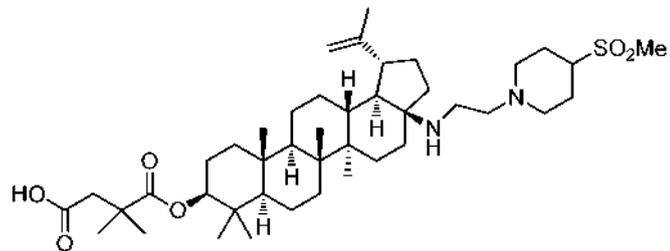
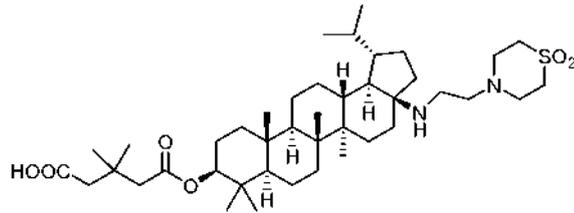
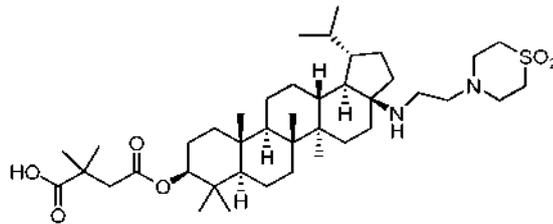
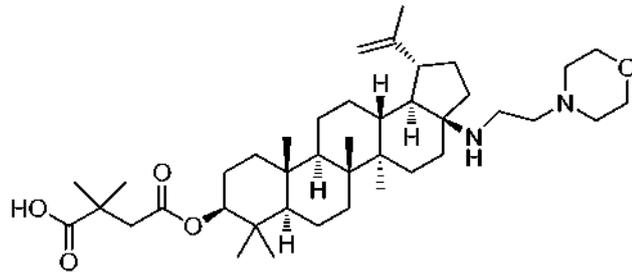
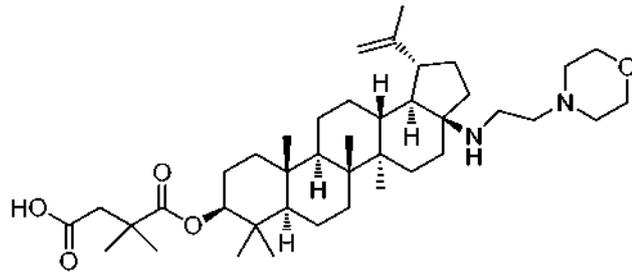
También se prefieren compuestos en los que R<sub>1</sub> es -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH.

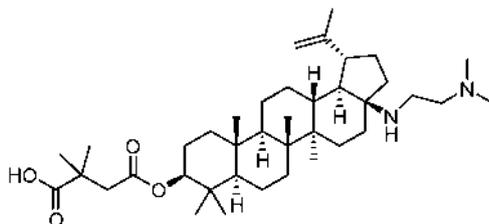
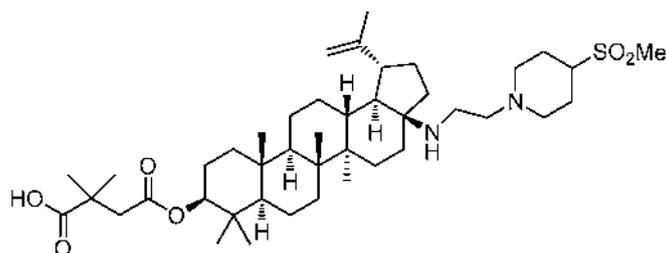
Un compuesto preferido de Fórmula I tiene la fórmula estructural:



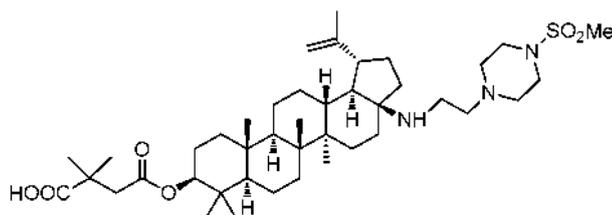
5 Otros compuestos que se prefieren como parte de la invención incluyen los siguientes:







y



que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, pueden administrarse por vía oral, parenteral (que incluyen inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante por pulverización por inhalación, o rectalmente, y por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables disponibles para el experto. También pueden incluirse uno o más adyuvantes.
- 10 Por lo tanto, de acuerdo con la presente divulgación se proporciona además un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones antivíricas, tales como infecciones de VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio suficiente para el paciente, es decir, que inhibe, que alivia o que cura las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que se dan como resultado en el efecto terapéutico, ya sea administrados en combinación, serial o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones significa que previenen, que alivian o que curan las enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; así como pulverizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, suspensiones o supositorios acuosos inyectables estériles u oleaginosos. Pueden utilizarse vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas, y son las que se utilizan en la técnica de preparaciones farmacéuticas.

Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas típicamente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos

de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

5 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes adecuados, no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, o dispersión o humectado adecuados y agentes de suspensión, tales como aceites estables, blandos, fijos, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

10 Los compuestos mostrados en el presente documento pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, usualmente durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de dicho compuesto, La edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el huésped sometido a tratamiento.

20 También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmula I mostradas en el presente documento junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta divulgación pueden administrarse eficazmente, ya sea en períodos de preexposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades efectivas de los antiviricos, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas del SIDA, tales como los de la siguiente Tabla no limitante:

ANTIVÍRICOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación c/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el pH interferón alfa lábil aberrante	Advanced Biotherapy Concepts(Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'1 Cancer Institute	enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)

ES 2 611 727 T3

	(continuación)	
CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	infección por VIH-1 retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlan INmunoglobina de citomegalovirus	AJI Pharma USA MedImmune	Infección por VIH retinitis por CMV
Citoveno Ganciclovir Darunavir	Syntex  Tibotec- J & J	Amenaza visual CMV periférico, retinitis por CMV  Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT)
Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxycytidine ddl Dideoxiinosine	Hoffman-La Roche Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC; combination con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4- dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ESTOCRINA EL10	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT no nucleósido)
Etravirina	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/ J & J	Infección por VIH
Famciclovir GS 840	Smith Kline Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa) herpes zoster, herpes simplex
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Hipericina Interferón Beta recombinante humano	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Alameda, CA)	Infección por VIH, SIDA, ARC SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferon alfa-n3 Indinavir	Interferon Sciences Merck	ARC, SIDA  Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'1 Cancer Institute	enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT)

ES 2 611 727 T3

(continuación)		
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor de VIH
Secuencia octapéptida del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucof RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA Infección por VIH, SIDA, ARC
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, ARC (NNRTI)
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodeoxi-Timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir Virazol Ribavirin	Glaxo Wellcome Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	infecciones genitales HSV & CMV VIH positivo asintomático VIH, LAS, ARC
VX-478 Zalcitabine Zidovudine; AZT	Vertex Hoffmann-LaRoche Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, junto con otras terapias
Sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Succinato de Abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtide o T-20)	Roche / Trimeris	Infección por VIH SIDA, inhibidor de fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio) Selzentry	GSK/Vertex	Infección por VIH SIDA, inhibidor viral de proteasa
Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH SIDA, (combinación de tres fármacos)

## ES 2 611 727 T3

	(continuación)	
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Integrase Inhibitor MK-0518 Raltegravir Truvada®	Merck Gilead	Infección por VIH SIDA Combinación de sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH SIDA en desarrollo
Combinación de triple fármaco Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir®	Oncolys BioPharma	Infección por VIH SIDA en desarrollo
CMX-157 conjugado lipídico del nucleótido tenofovir	Chimerix	Infección por VIH SIDA
Inhibidor de integrasa GSK1349572	GSK	Infección por VIH SIDA

### INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimine Acemannan	Pharmacia Upjohn Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA avanzado SIDA, ARC
CL246,738 FP-21399	Wyeth Lederle Labs Fuki ImmunoPharm	SIDA, sarcoma de Kaposi Bloque VIH de fusión con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación c/TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación c/AZT
Inmunoestimulante de partículas nucleares de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2 IL-2 Interleucina-2	Cetus Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, en combinación c/AZT SIDA, ARC, HIV, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, aumento en el conteo de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Ditiocarbamato de imutiol dietilo interferón alfa-2	Merieux Institute Schering Plough	SIDA, ARC sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA

	(continuación)	
Metionins-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi
Factor de estimulación de colonia de granulocitos Remune	Amgen	SIDA, en combinación c/AZT Inmunoterapéuticp
rCD4 CD4 humano soluble recombinante CD4	Immune Response Corp. Genentech	SIDA, ARC
rCD4-IgG híbridos		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en combinación c/AZT
SK&F 106528 Soluble T4 Thymopentin	Smith Kline	Infección por VIH Infección por VIH
Tumor Necrosis Factor; TNF	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ) Genentech	ANTI-INFECTIVES SARC, en combinación c/interferón gamma

ANTIINFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con Primaquine Fluconazol	Pharmacia Upjohn Pfizer	PCP meningitis criptocóccica, candidiasis
Pastilla de pastilla de Nistatina Ornidil Eflornitina	Squibb Corp. Merrell Dow	Prevención de candidiasis oral PCP
Pentamidina Isetionato (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	tratamiento de PCP
Trimetoprim Trimetoprim/sulfa Piritrexim	Burroughs Wellcome	Antibacteriano Antibacteriano tratamiento de PCP
Pentamidina Isetionato para inhalación Espiramicina	Fisons Corporation Rhone-Poulenc	profilaxis de PCP Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocóccica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina Eritropoyetina recombinante humana	NeXstar, Sequus Ortho Pharm. Corp.	sarcoma de Kaposi Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona de crecimiento humano recombinante	Serono	debilitamiento relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de megestro	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociado c/SIDA
Testosterona Nutrición enteral total	Alza, Smith Kline Norwich Eaton Pharmaceuticals	debilitamiento relacionado con SIDA Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la divulgación mostrada en el presente documento pueden usarse en combinación con inhibidores de la entrada al VIH. Ejemplos de tales inhibidores de la entrada al VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pág. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pág. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, n.º5, mayo de 2000, pág. 183-194 e Inhibitors of the entry of HIV in host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow,

John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos se pueden utilizar en combinación con inhibidores de unión, inhibidores de fusión y antagonistas del receptor de quimioquinas dirigidos al co-receptor CCR5 o CXCR4. Los inhibidores de la fijación al VIH también se establecen en los documentos US 7.354.924 y US 2005/0209246.

- 5 Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de esta solicitud con antiviricos del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada al VIH o vacunas no se limita a la lista de la Tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

10 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (principio activo Atazanavir). Normalmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esto puede coadministrarse con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es 15 indinavir, que es la sal de sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento US 5.413.999. El indinavir se administra generalmente a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros 20 inhibidores de proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa de HIV es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg de tid. Los inhibidores no nucleósidos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de disoproxil fumarato de Tenofovir y emtricitabina.

- 25 En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración de otro agente o agentes.

#### QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

30 La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que sufren o que son susceptibles a infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los procedimientos generales para construir compuestos de Fórmula I e intermedios útiles para sus síntesis se describen en los siguientes Esquemas (después de las Abreviaturas).

#### Abreviaturas

35 Pueden usarse una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, a lo largo de la memoria descriptiva de la divulgación y los ejemplos:

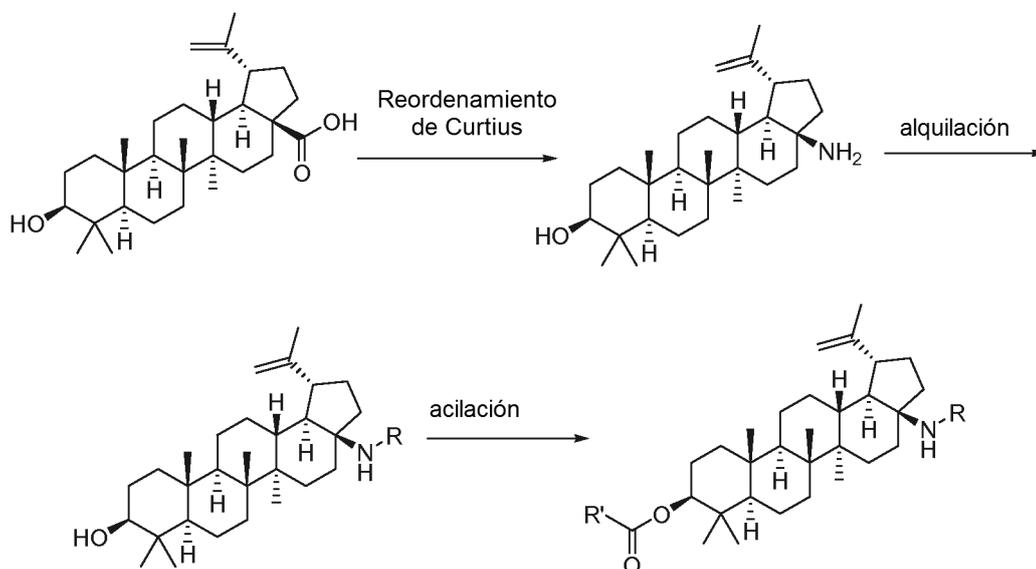
- Bz<sub>2</sub>O = benzoico anhídrido  
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio  
 DCE = dicloroetano DCM = diclorometano CDI = carbonil diimidazole  
 40 HPLC prep. = cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa  
 ta = temperatura ambiente  
 DIPEA = diisopropiletilamina  
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina  
 DMSO = dimetilsulfóxido  
 45 THF = tetrahidrofurano  
 KHMDS = potassium bis(trimetilsilil)amida  
 min = minuto(s)  
 h = hour(s)  
 sat. = saturated  
 50 TEA = trietilamina  
 EtOAc = acetato de etilo  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 PCC = clorocromato de piridinio  
 TLC = cromatografía de capa fina  
 55 Tf<sub>2</sub>NPh = (trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida  
 dioxano = 1,4-dioxano  
 PG = grupo protector  
 atm = atmósfera(s)  
 mol = mol(es)

mmol= milimol(es)  
 mg = miligramo(s)  
 µg = microgramo(s)  
 µl microlitro(s)  
 5 µm= micrómetro(s)  
 mm= milimetro(s)  
 HOAc= ácido acético MeOH= metanol  
 DMF= *N,N*-dimetilformamida  
 TBAF= fluoruro de tetrabutilamonio

10 *Preparación de compuestos de Fórmula I Esquemas de química general:*

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse a partir del ácido betulínico disponible en el mercado (Aldrich, otros) por química descritos en los siguientes esquemas.

Los esquemas de reacción general se muestran a continuación:



- 15 El ácido betulínico puede convertirse al correspondiente análogo de amina C-17 a través del reordenamiento de Curtius. La alquilación selectiva de la amina puede lograrse por tratamiento con un agente de alquilación (R-LG), en el que LG es un grupo saliente tal como, pero sin limitación Br, Cl, I, mesilato, tosilato o triflato en presencia de una base. Puede necesitarse calentamiento en algunos casos. En algunos casos, al prolongar los tiempos de reacción y el calentamiento de mezcla de reacción, también puede formarse el producto dialquilado. La acilación del hidroxilo C-3 puede lograrse mediante el calentamiento en presencia del anhídrido correspondiente. Como alternativa, la acilación puede conseguirse mediante la adición del ácido carboxílico correspondiente y un agente de acoplamiento tal como, pero sin limitación HATU o TBTU. La saturación del doble enlace puede realizarse en condiciones convencionales en cualquier etapa de la síntesis.
- 20

**Ejemplos**

- 25 Los siguientes ejemplos ilustran las síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se han descrito de manera general anteriormente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la divulgación de ninguna manera. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto ordinario en la materia.

**Química**

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:

- 30 A menos que se indique otra cosa, los disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó en Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; suministro EM Science). Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se establece). Los desplazamientos químicos se presentaron en ppm en la escala δ respecto a δTMS = 0. Se usaron referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 7,26), CD<sub>3</sub>OD (δ<sub>H</sub> 3,30), Acético-d<sub>4</sub> (*Ácido acético d<sub>4</sub>*) (δ<sub>H</sub> 11,6, 2,07), DMSO mezcla o DMSO-D<sub>6</sub>\_CDCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub> 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %), y DMSO-D<sub>6</sub> (δ<sub>H</sub> 2,50). Se emplearon acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete amplio), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), a
- 35

(amplio), ap (aparente). la constante de acoplamiento ( $J$ ) está en Hercio. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos de espectrometría de masa (EM) determinados usando una plataforma de micromasa para CL en modo de electronebulización.

## 5 Procedimientos CL/EM:

### Procedimiento 1

% de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante 2 minutos de gradiente

Caudal = 1 ml/min

Disolvente A = H<sub>2</sub>O al 95 % MeOH al 5 %/10 mM de NH<sub>4</sub>OAc

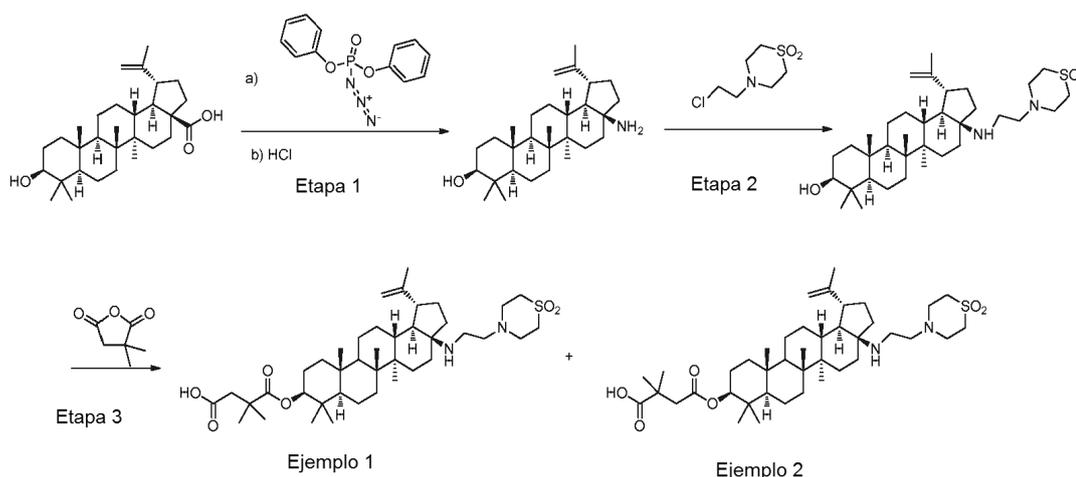
10 Disolvente B = H<sub>2</sub>O al 5 %/MeOH al 95 %/10 mM de NH<sub>4</sub>OAc

Columna = PHENOMENEX- LUNA 2,0 x 30 mm 3 μm

Preparación de compuestos:

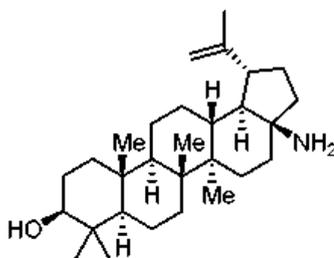
### Ejemplo 1 y Ejemplo 2

15 **Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil) amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico y ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil) amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**



## 20 Esquema 1

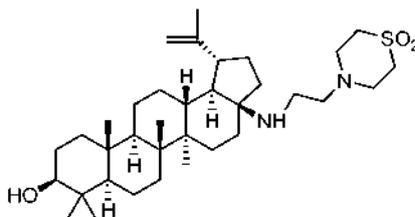
**Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol**



25 a) Una mezcla de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (5 g, 10,95 mmol), fosforazidato de difenilo (3,54 ml, 16,42 mmol) y trietilamina (4,58 ml, 32,8 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 16 h a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice usando acetato de etilo al 6-30 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,8 g).

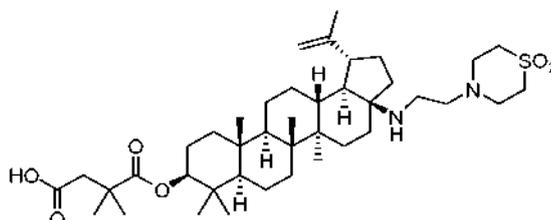
b) A este intermedio (2,8 g, 6,17 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl (4 N, 10,14 ml, 123 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice usando cloruro de metileno al 0-10 %/metanol/TEA al 5 %. El sólido resultante se recristalizó en metanol/dioxano/agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 50 %). CLEM: m/e 428,23 (M+H)<sup>+</sup>, 2,26 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,86 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,32 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,38 - 2,12 (m, 2H), 1,98 - 0,93 (m, 22H), 1,76 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

**Etapas 2: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol**

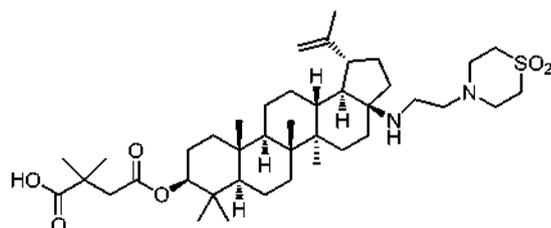


Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (1,03 g, 2,408 mmol), 4-(2-cloroetil)tiomorfolina (1,428 g, 7,22 mmol), fosfato de potasio (2,045 g, 9,63 mmol) y yoduro de potasio (0,959 g, 5,78 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó hasta 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el bruto se purificó en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,9 g, 64 %). CLEM: m/e 589,38 (M+H)<sup>+</sup>, 2,46 min (procedimiento 1).

**Etapas 3: Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico**



**Ejemplo 1**  
y ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

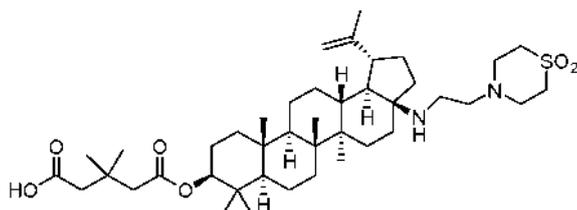


**Ejemplo 2**  
Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (100 mg, 0,170 mmol), 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona (436 mg, 3,4 mmol) y DMAP (208 mg, 1,7 mmol) en piridina (1 ml) se calentó hasta 150 °C durante 37 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar los compuestos del título ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico, ejemplo 1, en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 13 %). CLEM: m/e 717,51 (M+H)<sup>+</sup>, 2,39 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,

Acético)  $\delta$  4,83 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,41 - 3,11 (m, 11H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,82 (td, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,27-1,04 (m, 24H), 1,76 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s, 3H) y ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, ejemplo 2, en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 47 %). CLEM: m/e 717,51 (M+H)<sup>+</sup>, 2,44 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético)  $\delta$  4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 10,2, 6,0 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 6H), 3,19 - 3,09 (m, 3H), 3,05 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 2H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 1,79 - 1,05 (m, 22H), 1,75 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

### 10 Ejemplo 3

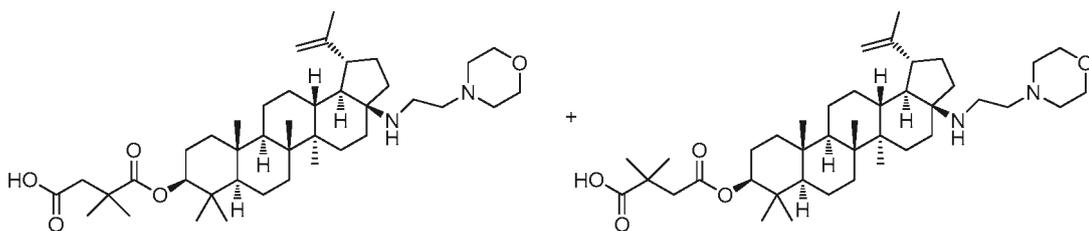
**Preparación de ácido 5-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico**



15 Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (50 mg, 0,085 mmol), 4,4-dimetildihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (242 mg, 1,7 mmol) y DMAP (104 mg, 0,85 mmol) en piridina (1 ml) se calentó up at 150 °C durante 33 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar cualquier sólido y la solución transparente se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 74 %). CLEM: m/e 731,48 (M+H)<sup>+</sup>, 2,44 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético)  $\delta$  4,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 3,44 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 6H), 3,19 - 3,11 (m, 3H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,66 - 2,42 (m, 4H), 2,31 - 1,06 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

### Ejemplo 4 y Ejemplo 5

25 **Preparación de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-iloxi)butanoico y ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinietilamino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-iloxi)butanoico**



ejemplo 4

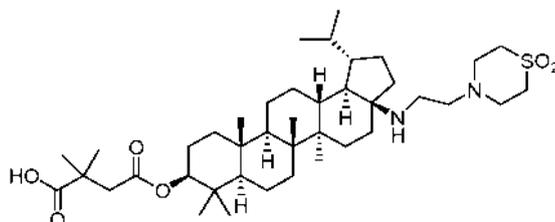
ejemplo 5

30 Los compuestos del título se prepararon siguiendo el método descrito el esquema 1 usando 4-(2-cloroetil)morfolina en un reactivo de alquilación en lugar de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina. El material en bruto se purificó usando HPLC prep. de fase inversa para proporcionar ácido 3,3-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-iloxi)butanoico, ejemplo 4, en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 8 %). CLEM: m/e 669,36 (M+H)<sup>+</sup>, 2,51 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético)  $\delta$  4,85 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,94 (s a, 4H), 3,73 - 3,51 (m, 4H), 3,29 (s a, 4H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,26 - 1,03 (m, 24H), 1,76 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H) y ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-iloxi)butanoico, ejemplo 5, en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 44 %). CLEM: m/e 669,55 (M+H)<sup>+</sup>, 2,58 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético)  $\delta$  4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 3,94 (s a, 4H), 3,72 - 3,52 (m, 4H), 3,28 (s a, 4H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,28 - 1,19 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,33 (s,

3H), 1,31 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

### Ejemplo 6

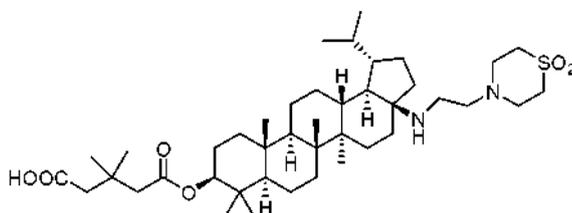
Preparación de ácido 4-(((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Una mezcla de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (10 mg, 0,014 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (14,84 mg, 0,014 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 20 °C durante 18 h en hidrógeno a 0,28 Mpa (40 psi). La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador y la solución se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,1 mg, 39 %). CLEM: m/e 719,53 (M+H)<sup>+</sup>, 2,41 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,58 (dd, J = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,19 (m, 6H), 3,18 - 3,01 (m, 5H), 2,80 - 2,61 (m, 2H), 2,27 - 0,89 (m, 26H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

### Ejemplo 7

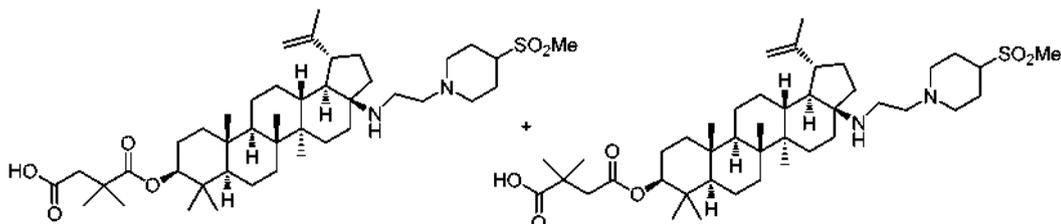
Preparación de ácido 5-(((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico



Una mezcla de ácido 5-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (15 mg, 0,021 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (21,83 mg, 0,021 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 20 °C durante 18 h en hidrógeno a 0,24 MPa (35 psi). La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador y la solución se purificó usando HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7 mg, 44 %). CLEM: m/e 733,30 (M+H)<sup>+</sup>, 2,44 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,66 - 4,46 (m, 1H), 3,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,34-2,99 (m, 11H), 2,61 - 2,44 (m, 4H), 2,26 - 1,03 (m, 26H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 8 y Ejemplo 9

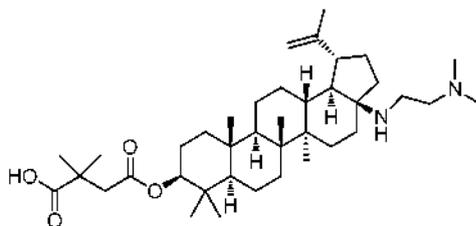
Preparación de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)butanoico y ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)butanoico



Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 1 usando 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperidina como reactivo de alquilación en lugar de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina. Se aisló ácido 3,3-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)butanoico, ejemplo 8, en forma de un sólido de color blanco (1,5 mg, 7 %). CLEM: m/e 745,6 (M+H)<sup>+</sup>, 2,3 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 10,8, 5,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,50 (m, 6H), 3,46 - 3,26 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,26 - 1,05 (m, 26H), 1,76 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). Se aisló ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)butanoico, ejemplo 9, en forma de un sólido de color blanco (8,2 mg, 36 %). CLEM: m/e 743,55 (M-H)<sup>-</sup>, 2,34 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acético) δ 4,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 1H), 3,77 - 3,43 (m, 6H), 3,38 - 3,22 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 2,19 - 1,01 (m, 26H), 1,72 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

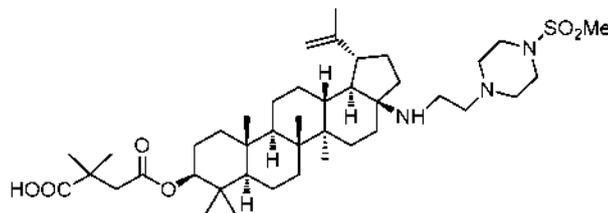
## Ejemplo 10

Preparación de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en el esquema 1 usando clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetil-etanamina como agente de alquilación en lugar de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,6 mg, 23 %). CLEM: m/e 627,6 (M+H)<sup>+</sup>, 2,39 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 1H), 3,94 - 3,59 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,39 - 1,18 (m, 24H), 1,76 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

**Preparación de ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)butanoico**



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en el esquema 1 usando 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonil)piperazina como agente de alquilación en lugar de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (5,1 mg, 40 %). CLEM: m/e 746,6 (M+H)<sup>+</sup>, 2,15 min (procedimiento 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Acético) δ 4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 1H), 3,70 - 3,37 (m, 7H), 3,31 (dd, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,16 (s a, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 2H), 2,29 - 1,00 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Datos biológicos para los Ejemplos

- "μM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- "μl" significa microlitro;
- 15 • "mg" significa miligramo;
- "μg" significa microgramo;

Los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados expresados en las Tablas 1-2 se describen a continuación.

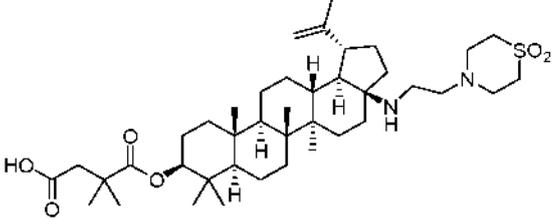
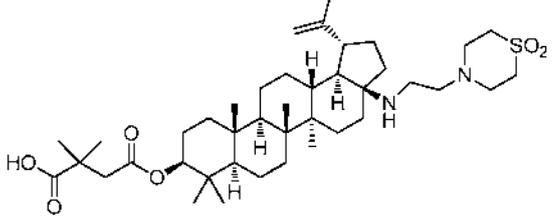
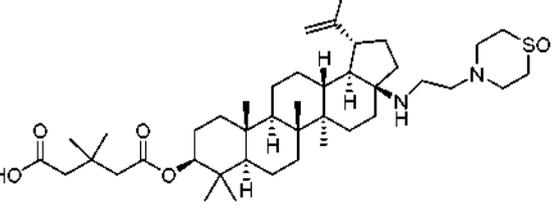
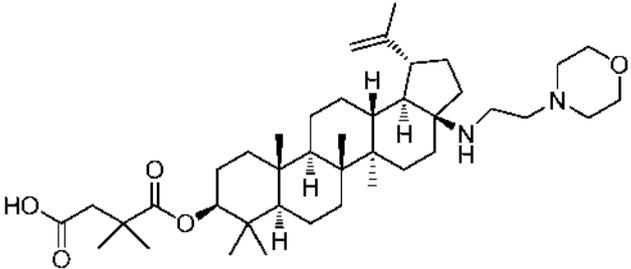
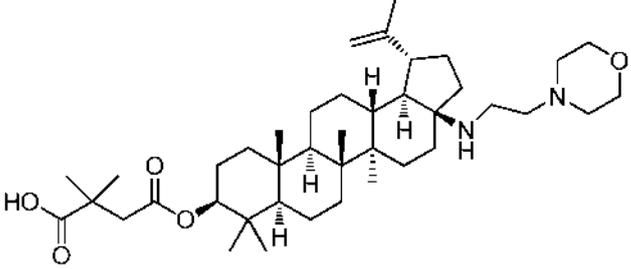
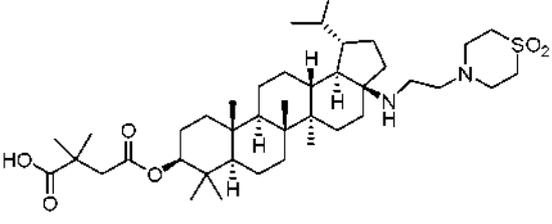
- 20 *Ensayo de cultivo celular de VIH* – Se obtuvieron células MT-2 y 293T del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado al calor al 10%, penicilina G 100 μg/ml y hasta 100 unidades/ml de estreptomina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomina. El clon de ADN proviral de NL<sub>4-3</sub> se obtuvo del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Un virus NL<sub>4-3</sub> recombinante, en el que se sustituyó una sección del gen nef de NL<sub>4-3</sub> por el gen de luciferasa de Renilla, se usó como virus de referencia. Además, el residuo Gag P373 se convirtió en P373S. En pocas palabras, el virus recombinante se preparó por transfección del clon proviral alterado de NL<sub>4-3</sub>. Las transfecciones se realizaron en células 293T usando LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como marcador. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI), con modificaciones en el protocolo del fabricante. La solución de Lisis pasiva diluida se mezcló previamente con el Reactivo de Ensayo de Luciferasa re-suspendido y el Stop & Glo Substrate re-suspendido (proporción 2:1:1). Cincuenta (50) μl de la mezcla se añadieron a cada pocillo aspirado en placas de ensayo y la actividad de luciferasa se midió inmediatamente en un Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Se cuantificaron actividades antivirales de inhibidores hacia el virus recombinante midiendo la actividad luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes de NLRluc en presencia de diluciones seriales del inhibidor. Los datos de CE<sub>50</sub> para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos en la Tabla 2.

Resultados

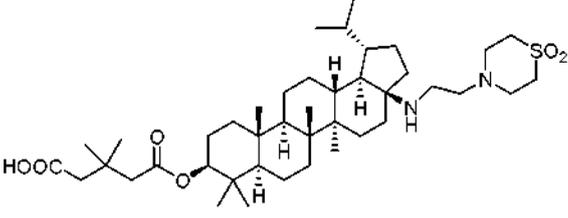
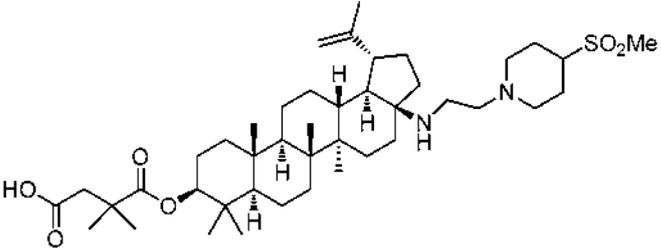
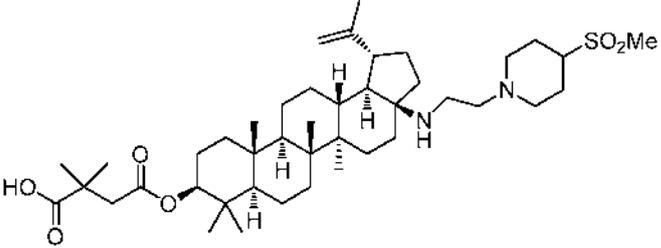
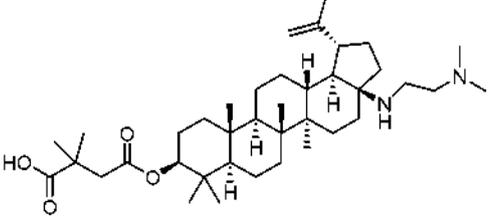
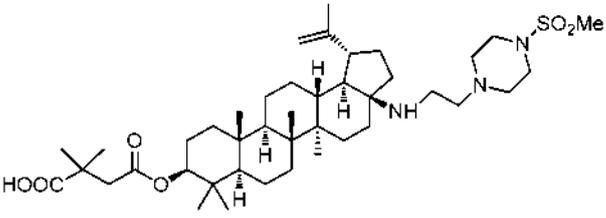
Tabla 1. Datos biológicos clave para CE<sub>50</sub>

Compuestos con CE <sub>50</sub> >0,1 mM	Compuestos con CE <sub>50</sub> < 0,1 mM
Grupo "B"	Grupo "A"

Tabla 2

Ejemplo n.º	Estructura	FBS al 10 % (CE <sub>50</sub> , µM)
1		A
2		A
3		A
4		A
5		A
6		A

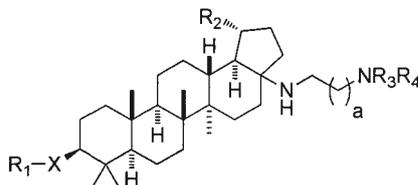
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	FBS al 10 % (CE <sub>50</sub> , µM)
7		A
8		A
9		A
10		A
11		A

5 La descripción anterior es meramente ilustrativa y no se debe entender como limitante del ámbito o principios subyacentes en modo alguno. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia de los ejemplos siguientes y la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden estar dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

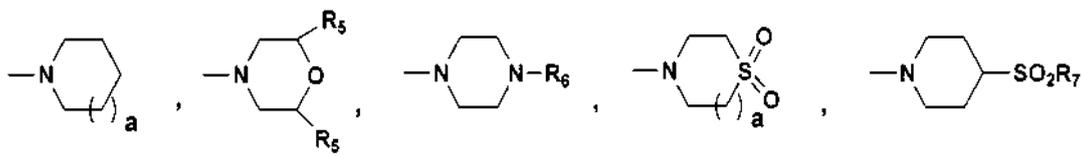
1. Un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



**Fórmula I**

en la que a es de 1 a 4;

- 5 X es -O;  
 R<sub>1</sub> es -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH o -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo de -H, metilo, isopropenilo e isopropilo;  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con  
 10 -alquilo C<sub>1-6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir;  
 o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se cogen junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:

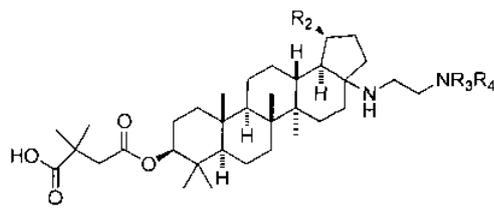


- R<sub>5</sub> es independientemente -H o -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir;  
 R<sub>6</sub> se selecciona entre el grupo de -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>  
 15 R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo de -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir y arilo; y  
 Y R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir y alquilo sustituido con -alquilo C<sub>1-6</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que a es 1.

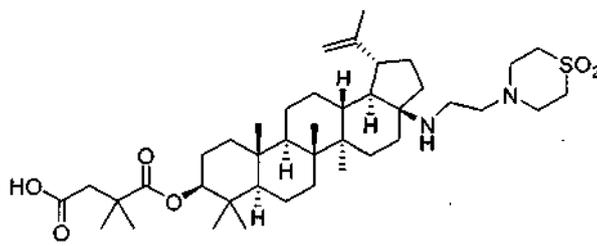
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH.

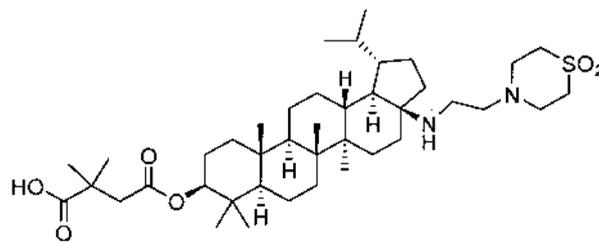
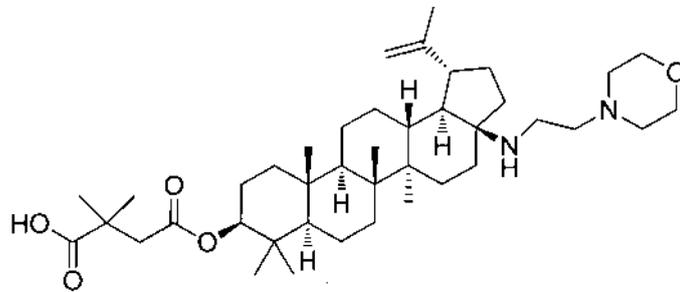
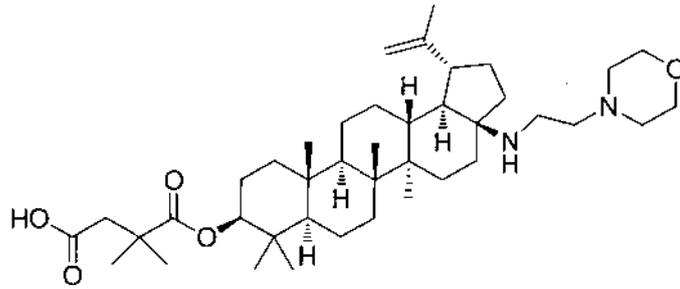
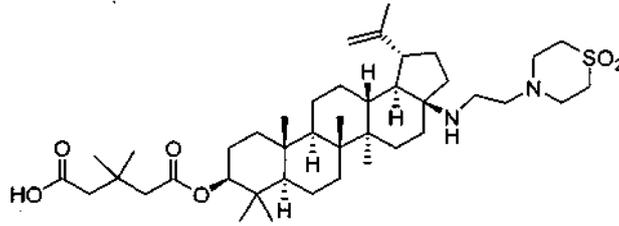
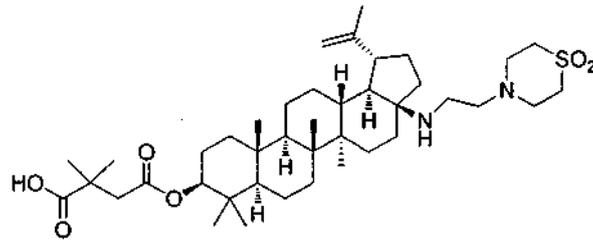
20 4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural:

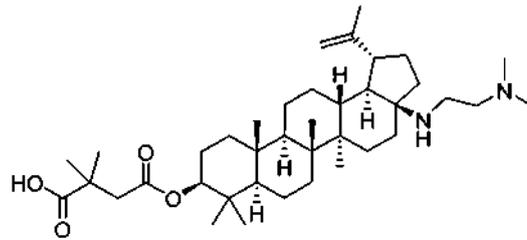
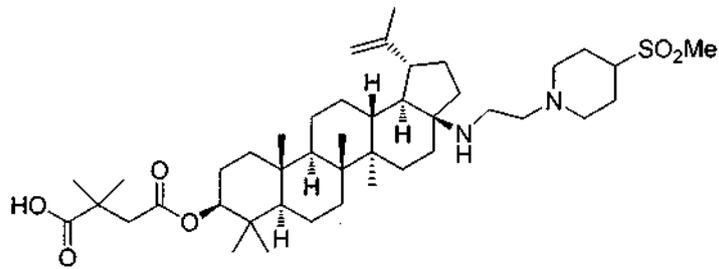
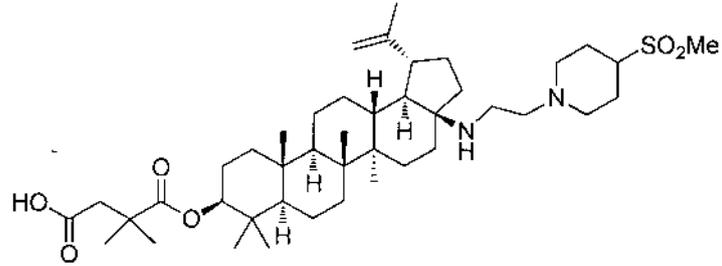
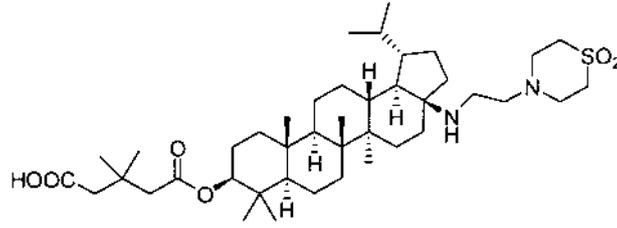


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

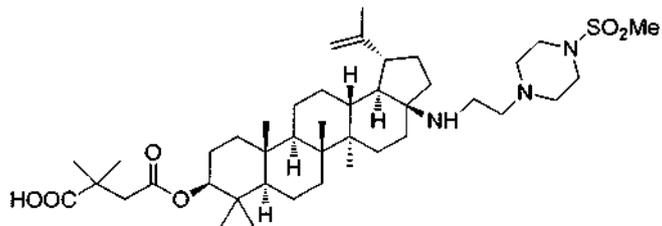
5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula estructural seleccionada entre:







y



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antivírica eficaz de uno o más compuestos de los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente una cantidad antivírica eficaz de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antivírico de SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otro inhibidor de entrada de VIH.

5 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, para uso en un método de tratamiento de infección por VIH.