

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 332**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2012 PCT/US2012/052482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO2013033003**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2012 E 12828488 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2748150**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del VIH**

30 Prioridad:

26.08.2011 US 201161527895 P

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

16.06.2017

73 Titular/es:

**SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE (50.0%)
Office of Comm. & Intell. Property 2000 9th
Avenue South P.O. Box 55305
Birmingham, Alabama 35205-5305, US y
SANFORD-BURNHAM MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HEIL, MARINTHA, L.;
COSFORD, NICHOLAS, D.P.;
PAGANO, NICHOLAS y
TERIETE, PETER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 617 332 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 de la replicación del VIH

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos y composiciones, y a métodos de utilizar estos compuestos y composiciones, como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y a métodos de tratar a pacientes infectados con VIH, el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La presente divulgación se refiere también a la profilaxis previa a la exposición. Además, la presente divulgación se refiere a métodos para fabricar compuestos de acuerdo con la divulgación.

Información antecedente

15 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad que supone un riesgo para la vida para la que no existe cura. Desde su descubrimiento hace 30 años, se estima que aproximadamente 60 millones de personas que se han infectado con VIH y 25 millones han muerto por causas relacionadas con el VIH. En 2009, se estimó que había 33,3 millones de personas viviendo con la enfermedad y 1,8 millones de infecciones nuevas en todo el mundo cada año¹.

20 La llegada de tratamiento antirretrovírico muy activo (HAART, por las siglas en inglés de *highly active anti-retroviral therapy*) para la supresión crónica de la replicación vírica ha aumentado drásticamente el tiempo de supervivencia medio y ha mejorado la calidad de vida de los individuos infectados con VIH. Más recientemente, se ha proporcionado administración profiláctica previa a la exposición a un tratamiento antirretrovírico a individuos sanos en riesgo elevado de contraer la enfermedad para evitar la infección. Los estudios de profilaxis previa a la exposición (PrEP, del inglés *Pre-exposure prophylaxis*) han mostrado una reducción en la velocidad de transmisión hasta de 1,7 en cada 100 niños para la transmisión de madre a hijo y 44 de cada 100 casos en cohortes de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres²⁻⁶.

30 El VIH es un virus de ARN de sentido positivo. El genoma vírico tiene ~ 10.000 pb y codifica la cápsida vírica, la nucleocápsida, la matriz, la transcriptasa inversa (TI), las proteasas, las proteínas de la envoltura (Gp120 y Gp41), la integrasa, Tat, Rev, Vif, Vpr y Nef. Una célula hospedadora se infecta cuando VIH gp 120 se une al receptor CD4 del hospedador. A continuación, el virus se une a los correceptores CCR5, o CXCR4 y experimenta un cambio conformacional, formando un complejo de fusión con la célula hospedadora, que se pliega para fusionar el virus y las membranas lipídicas de la célula hospedadora. Una vez en el interior de la célula, el virus se descubre y la TI ceba el genoma del ARN vírico para la transcripción de una copia de ADN del genoma. La copia de ADN del genoma se integra mediante la integrasa vírica en el genoma del hospedador. El genoma integrado se transcribe por la maquinaria de la polimerasa hospedadora y la proteína vírica Tat. La proteína vírica Rev se une al ARN de longitud completa recién transcrito y el complejo se exporta desde el núcleo al citoplasma. En el citoplasma, el genoma vírico se traduce y procesa por la proteasa vírica. La nucleocápsida y la cápsida que rodean el genoma vírico y el virión recién formado brotan de las células infectadas.

45 Existen aproximadamente 30 fármacos autorizados por la FDA para el tratamiento del VIH. Las proteínas víricas a las que estos fármacos se dirigen satisfactoriamente incluyen la TI, las proteasas, gp41 y las integrasas. Los inhibidores de la TI de VIH y las proteasas son los más numerosos de los fármacos autorizados por la FDA. Son parte de la primera y segunda línea de regímenes de tratamiento⁷⁻⁹. La evidencia actual apoya la combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI) y un potente tercer agente de otra clase que incluye inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)¹⁰. El uso de NRTI y NNRTI en PrEP reduce la transmisión desde un individuo infectado a un individuo no infectado^{2,4-6}. Específicamente,

- 50
1. Nevirapina, AZT y lamivudina han mostrado inhibir la transmisión de madre a hijo⁵; y
 2. Emtricitidina y tenofovir han mostrado evitar la infección en transmisiones sexuales discordantes en una formulación oral en una cohorte de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres^{2,4}.

55 La resistencia farmacológica a fármacos antivíricos contra el VIH está bien documentada y se resume bianualmente¹¹. En ausencia de una vacuna preventiva y/o cura, las infecciones nuevas y los tratamientos antirretrovíricos a largo plazo serán una realidad y exigirán nuevos agentes antivíricos para combatir los virus resistentes a tratamientos.

60 El documento WO 2005/110411 A1 divulga combinaciones de indolpiridinio sustituido y otros inhibidores y composiciones farmacéuticas de VIH que comprenden estas combinaciones. Los compuestos divulgados no contienen un anillo de pirimidina.

65 Pagano et al, "An Automated Process for a Sequential Heterocycle/Multicomponent Reaction: Multistep Continuous Flow Synthesis of 5-(Thiazol-2-yl)-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", J. Flow Chem. 2011, 1, 28-31, divulga derivados de tiazol que difieren de los compuestos reivindicados en la presente solicitud para un significado diferente de al

menos el resto "B".

Karchenko et al, "Synthesis of Substituted 5-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones", J. Comb. Chem., 2009, 11, 216-219, divulga derivados de dihidropirimidina que difieren de los compuestos reivindicados en la presente solicitud para un significado diferente de al menos el resto "B".

Mishra et al, "Synthesis and Anti-microbial Evaluation of Some 3,4-dihydropyrimidine-2-one Derivatives", Trends in Applied Sciences Research 3 (2): 203-208, 2008, divulga derivados de dihidropirimidina que difieren de los compuestos reivindicados en la presente solicitud para un significado diferente de al menos el resto "B".

Padhy et al, "Synthesis and Anti-microbial Activity of Some Pyrimidine Derivatives", Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 42 (2003) 4, 910-915, divulga derivados de pirimidina que difieren de los compuestos reivindicados en la presente aplicación para un significado diferente de al menos el resto "B".

15 Sumario de la divulgación

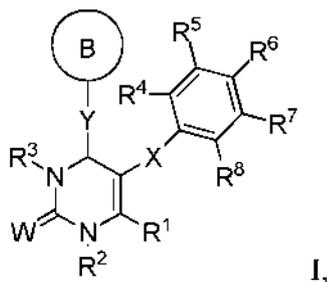
Se divulgan determinados compuestos que evitan la replicación del VIH-1. Se han identificado compuestos de acuerdo con esta divulgación que inhiben la replicación del VIH-1 de una manera dependiente de la dosis en ensayos de cultivo celular, y se ha confirmado que inhiben la replicación de VIH de una manera dependiente de la dosis en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) que utilizan una transcriptasa inversa de punto final.

En otra realización de la presente divulgación se proporcionan compuestos que inhiben la replicación de VIH mediante un mecanismo de acción que implica inhibir la enzima TI vírica. Los compuestos de la invención tienen actividad contra VIH-1_{Ba-L}.

En otra realización de la presente divulgación se proporcionan compuestos que inhiben la replicación de cepas de VIH resistentes a NNRTI. Los compuestos de la presente divulgación inhiben, A17, un virus VIH-1 con mutaciones en el bolsillo de unión no nucleósido de la TI, K103N y Y181C, en un ensayo de susceptibilidad de una manera dependiente de la dosis. Los compuestos de la presente divulgación presentan buena estabilidad.

La divulgación proporciona compuestos y composiciones, y métodos para utilizar estos compuestos y composiciones, como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los compuestos y composiciones divulgados son útiles para tratar pacientes infectados con VIH, el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

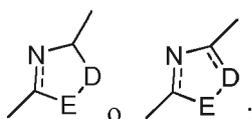


en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo sustituido o no sustituido como se define en la reivindicación 1. R, R¹, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1.

W es O, S, o NR;

Y es un enlace directo;

X es



cada uno de D y E se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en O, S, NR⁹, CR o CR¹R²;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹², o -S(O)₂NR¹¹R¹²;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 , cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, halógeno, ciano, NO_2 , $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S(O)R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, COR^{13} , $-\text{C(O)OR}^{12}$, $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{B(OH)}_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-\text{alquilC(O)-OR}^{12}$, $-\text{alquilC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{alquenoilC(O)OR}^{12}$, $-\text{alquenoilC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{aril(CH}_2\text{)}_m\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{aril(CH}_2\text{)}_m\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{C(O)NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $\text{aril(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{aril(CH}_2\text{)}_m\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{12}$, o heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, ciano, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_8$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_8$, con la condición de que al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , o R^8 sea distinto de hidrógeno; R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan cada uno individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo; $m =$ de 0 a 6;

en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos o sin sustituir; una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un solvato del mismo y una forma deuterada del mismo.

En otra realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la replicación de VIH-1 en pacientes administrando una cantidad eficaz inhibidora de la replicación de VIH-1 de un compuesto de Fórmula I, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita de acuerdo con esta realización, la divulgación proporciona compuestos que inhiben la replicación de VIH-1 como se demuestra por la reducción en el virus liberado de Magi-CCR5 y PBMC (TI de punto final). Los compuestos de la invención actúan inhibiendo la TI de VIH-1 como se demuestra por la capacidad de inhibir la actividad de TI en un ensayo bioquímico. Los compuestos de la presente divulgación actúan inhibiendo las cepas de VIH resistentes a NNRTI.

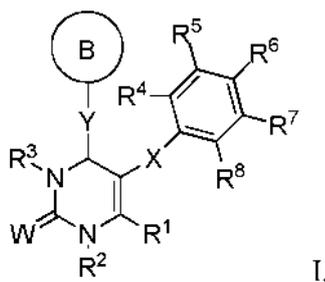
En otra realización, la divulgación proporciona un método para tratar pacientes infectados por VIH/SIDA, bien administrando un compuesto de Fórmula I, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita, solo o en combinación con los tratamientos médicos habituales (NRTI, NNRTI, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, antagonistas de CCR5 y similares).

En otra realización, la divulgación proporciona un método profiláctico previo a la exposición para tratar a un paciente y para la prevención de la transmisión desde una persona infectada a una persona sin infectar administrando a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tratamientos profilácticos son tratar una mujer embarazada o una mujer durante el parto, que se ha infectado para proteger al no nacido; tratar a la mujer que está amamantando para proteger al niño, y la prevención de la infección en relaciones sexuales con el mismo sexo y heterosexuales.

Otros objetos y ventajas de la presente divulgación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en el que se muestran y describen solo las realizaciones preferidas, simplemente por medio de ilustración del mejor modo. Como se comprenderá, la realización es capaz de diversas y diferentes realizaciones, y sus diversos detalles son susceptibles de modificaciones en varios aspectos obvios, sin apartarse de la divulgación. De acuerdo con ello, la descripción se contemplará como de tipo ilustrativo naturaleza y no como restrictivo.

Mejores y diversos modos para llevar a cabo la divulgación

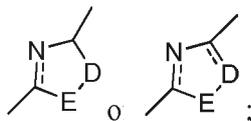
Pueden representarse compuestos de acuerdo con la presente divulgación mediante la siguiente Fórmula I:



I,

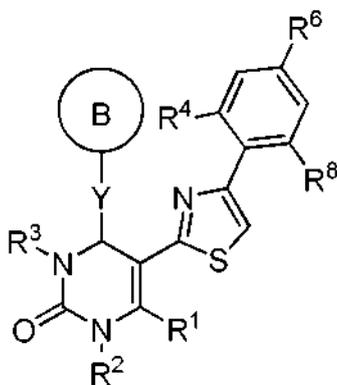
en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo sustituido o sin sustituir como se define en la reivindicación 1; R, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1. W es O, S o NR; Y es un enlace directo;

X es



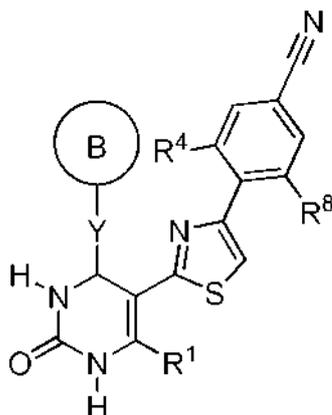
- 5 cada uno de D y E se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en O, S, NR⁹, CR o CR¹R²;
 R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹² o S(O)₂NR¹¹R¹²;
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, halógeno, ciano,
 10 NO₂, -OR¹⁰, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², haloalquilo C₁-C₈, COR¹³, -C(O)OR¹², C(O)NR¹¹R¹²,
 -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -B(OH)₂, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈,
 alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -alquilC(O)-OR¹²,
 -alquilC(O)NR¹¹R¹², -alquenilC(O)OR¹², -alquenilC(O)NR¹¹R¹², -aril(CH₂)_mC(O)OR¹², -aril(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹²,
 15 -(CH₂)_mC(O)NR¹¹S(O)₂R¹², aril(CH₂)_m-C(O)NR¹¹S(O)₂R¹²-(CH₂)_mS(O)₂NR¹¹C(O)R¹²,
 -aril(CH₂)_mS(O)₂NR¹¹C(O)R¹², o heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que
 consiste en H, hidroxilo, halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, ciano, amino, alquilamino C₁-C₈, y alcoxi
 C₁-C₈-alquilamino C₁-C₈ con la condición de que al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸ sea distinto de hidrógeno;
 R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan cada uno individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈,
 20 haloalquilo C₁-C₈, alquilarilo C₁-C₈, alquenilo C₂-8, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir,
 heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo;
 m = de 0 a 6;
 en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos o sin
 sustituir; una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un solvato del mismo y una forma deuterada del mismo.

25 De acuerdo con ciertas realizaciones más preferidas, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula II:



II

- 30 en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo sustituido o sin sustituir, y cuando está sustituido,
 la sustitución es halo o alcoxi C₁-C₆ en la posición orto con respecto al nitrógeno en el anillo de piridinilo o puede ser
 halo en la posición meta cuando el nitrógeno está en la posición 2; quinolinilo mono sustituido o no sustituido u
 cuando está sustituido, la sustitución es hidroxilo; indolilo mono sustituido o no sustituido y cuando está sustituido,
 35 la sustitución es alquilo C₁-C₆; benzotiofeneilo no sustituido; tiofeneilo no sustituido;
 Y es un enlace directo o Y puede ser un alquilo C₁-C₆ cuando R⁵ es CN;
 R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-8 y más normalmente es H o alquilo C₁-C₆;
 R² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-8 y más normalmente es H o alquilo C₁-C₆;
 R³ es H;
 40 cada uno de R⁴ y R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-8 y más normalmente es H o alquilo
 C₁-C₆;
 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, arilo, y halo; sales, solvatos y una forma deuterada de
 los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 45 Otros aspectos más a la presente divulgación se refieren a compuestos representados por la fórmula III:



III

en la que R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈, más normalmente alquilo C₁-C₆ e incluso más normalmente metilo; R⁴ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈; y B se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo sustituido con al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₆ e indolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo sin sustituir de cadena lineal o ramificada de normalmente 1 a 22 átomos de carbono, más normalmente de 1 a 8 átomos de carbono, incluso más normalmente de 1 a 6 átomos de carbono e incluso aún más normalmente de 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo y propilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen isopropilo y t-butilo.

El grupo alcoxi contiene normalmente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi adecuados contienen normalmente 1-6 átomos de carbono e incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

Son ejemplos de grupos halo: Cl, F, Br e I.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tal como fenilo, naftilo, bifenilo y grupos difenilo. El arilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para arilo, incluyendo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, alquilo, heterociclo, halo, carboxi, acilo, aciloxi, amido, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo de hidrocarburo cíclicos que contienen 3-8 átomos de carbono y más normalmente de 3 a 6 átomos de carbono, siendo algunos ejemplos típicos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los grupos alqueno adecuados contienen normalmente 2-8 átomos de carbono, más normalmente 2-6 átomos de carbono e incluye etenilo y propenilo.

Los grupos alquino adecuados contienen normalmente 2-8 átomos de carbono, más normalmente 2-6 átomos de carbono e incluyen etinilo y propinilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, totalmente saturado o insaturado, aromático o no aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono en el anillo. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, furilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo,

5 benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, xantínulo, hipoxantínulo, tiofeno, furano, isopirrol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, tiazol, pirimidina, aziridinas, tiazol, 1,2,3-oxadiazol, tiazina, pirrolidina, oxaziranos, morfolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, xantínulo, hipoxantínulo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, adenina, N6-alquilpurinas, N6-bencilpurina, N6-halopurina, N6-vinipurina, N6-purina acetilénica, N6-acil purina, N6-hidroalquil purina, N6-tioalquil purina, timina, citosina, 6-azapirimidina, 2-mercaptopirimidina, uracilo, N5-alquilpirimidinas, N5-bencilpirimidinas, N5-halopirimidinas, N5-vinil-pirimidina, N5-pirimidina acetilénica, N5-acil pirimidina, N5-hidroalquil purina, y N6-tioalquil purina, e
10 isoxazolilo. Los restos heteroaromáticos y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente para arilo, incluyendo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, alquilo, heterociclo, halo, carboxi, acilo, aciloxi, amido, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic
15 Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991.

La expresión "grupo cíclico" se usa en el presente documento para referirse a grupos arilo, grupos distintos de arilo (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y grupos heterocicloalqueno), o ambos. Los grupos cíclicos tienen uno o más sistemas de anillo que pueden estar sustituidos o sin sustituir. Un grupo cíclico puede contener uno o más grupos arilo, uno o más grupos distintos de arilo, o uno o más grupos arilo y uno o más grupos distintos de arilo. Asimismo, el grupo cíclico puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para arilo y heterocíclico.

Se entiende que los compuestos de la presente divulgación se refieren a todos los isómeros ópticos y estereoisómeros en los diversos átomos posibles de la molécula, a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos pueden separarse o prepararse en forma de sus enantiómeros puros o diastereoisómeros mediante cristalización, cromatografía o síntesis.

Las formas deuteradas contienen hidrógeno pesado incluyendo deuterio. Las formas marcadas con carbono pueden contener carbono 13.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los compuestos de la presente divulgación forman sales de adición de ácidos y bases con una amplia diversidad de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas e incluye las sales fisiológicamente aceptables que habitualmente se usan en química farmacéutica. Tales sales también son parte de esta divulgación. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar tales sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroalcanoicos e hidroalcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, también pueden usarse. Por tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato, β-hidroalbutirato, butina-1,4-dioato, hexin-1,4-dioato, cabrato, caprilato, cloruro, cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximalato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, teraftalato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, sulfato, bisulfato, piro-sulfato, sulfito, bisulfito, sulfonato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, metanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartarato, y similares.

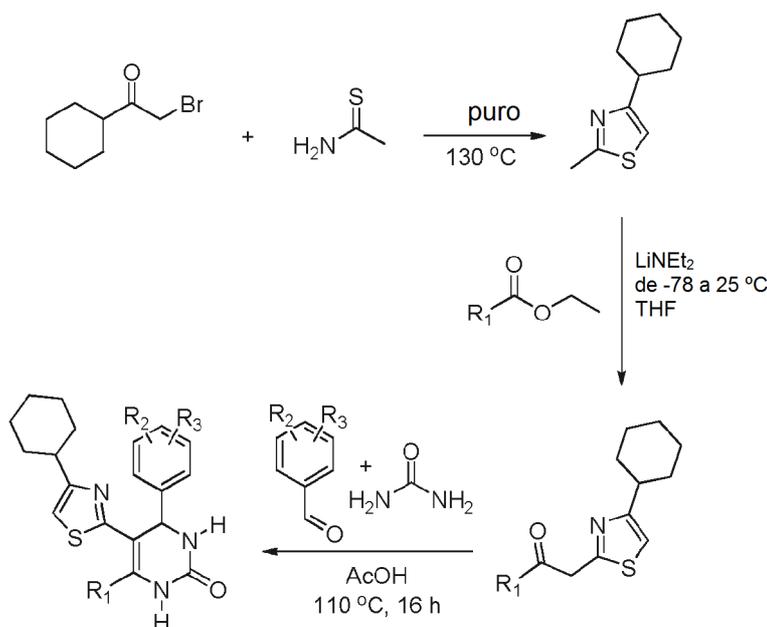
Las bases usadas comúnmente para la formación de sales incluyen hidróxido de amonio e hidróxidos de metal alcalino y alcalinotérreo, carbonatos, así como alifáticas y aminas primarias, secundarias y terciarias, diaminas alifáticas. Las bases especialmente útiles en la preparación de sales de adición incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, metilamina, dietilamina, y etilendiamina.

"Solvatos" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un soluto e incluye hidratos. Los solvatos son habitualmente aductos sólidos cristalinos que contienen moléculas de disolvente dentro de la estructura cristalina, en proporciones tanto estequiométricas como no estequiométricas.

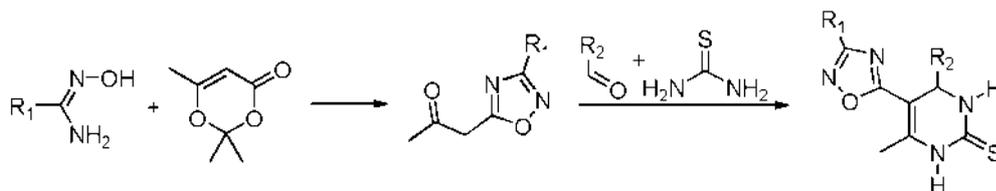
Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad del compuesto de la invención suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o la prevención de la enfermedad vírica, para retrasar o minimizar los síntomas asociados con la infección vírica o la enfermedad inducida por virus, o para curar o aliviar la enfermedad o infección o sus causas. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico *in vivo*. Usado junto con una cantidad de un compuesto de la divulgación, el término abarca preferentemente una cantidad no tóxica que mejora el tratamiento global, reduce o evita los síntomas o produce la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica o las sinergias con otro agente terapéutico.

El término "tratar" se refiere a aliviar la enfermedad, trastorno, o dolencia, es decir, producir la regresión de la enfermedad, trastorno, y/o dolencia. El término "prevenir" se refiere a prevenir una enfermedad, trastorno, o dolencia que se produce en un ser humano o un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o dolencia, pero que no se ha diagnosticado aún que la tiene; y/o inhibir la enfermedad, trastorno, o dolencia, es decir, detener su desarrollo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los expertos en materia de síntesis química. Por ejemplo, los métodos de preparación de compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los procedimientos de química sintética mostrados en los Esquemas 1 y 2:



Esquema 1. Síntesis de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas sustituidas con ciclohexilo.¹²



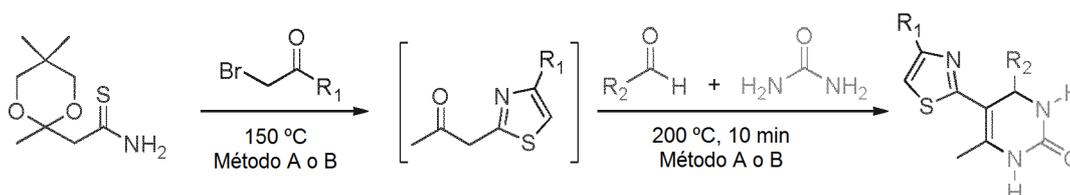
Esquema 2. Síntesis de 5-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ionas sustituidas.¹³

Los siguientes ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

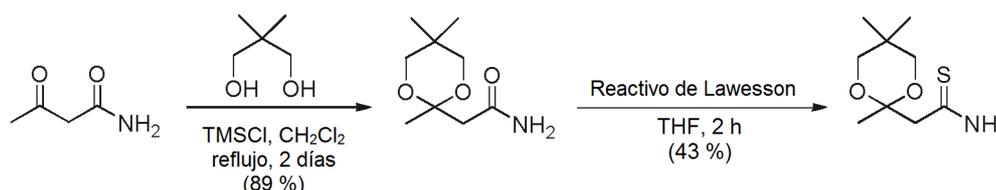
Todas las reacciones se realizaron usando material de vidrio secado al horno y se realizaron a una presión positiva de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario. Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro JEOL JNM-CS400 (400 MHz). Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución en un espectrómetro de masas Agilent usando ESI-TOF en el Scripps Research Institute Mass Spectrometry Laboratory. Se realizaron análisis de CL/EM en un sistema de CL Shimadzu LC/MS serie 2010 con una columna C18 de 5 micrómetros Kromasil 100 (DI 50 x 2,1 mm). Se completaron purificaciones de gel de sílice usando un sistema CombiFlash Rf de Teledyne Isco usando columnas preempaquetadas RediSep Rf. Se consiguieron purificaciones de HPLC preparativa usando un sistema Shimadzu SCL-10A, usando tanto una columna C18 de 5 micrómetros Luna (DI 100 x 30 mm) como una columna C18 de 10 micrómetros YMC (DI 150 x 20 mm). Todos los reactivos y disolventes se usaron según se recibieron de proveedores comerciales. Se realizaron experimentos de microfluidos usando una estación de síntesis Syrris AFRICA®.

A) Lo siguiente es una visión de conjunto para la síntesis de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas



5 **Esquema 3.** Síntesis de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas tanto por el Método A (modo por lotes en un solo recipiente) como por el Método B (flujo continuo automatizado)¹⁴.

B) Lo siguiente es una visión de conjunto para la síntesis de tioamida protegida con cetal



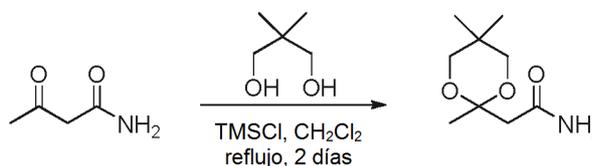
10

Esquema 4. Síntesis de componente básico de tioamida protegida con cetal.

C) Procedimientos experimentales para la síntesis de tioamida protegida con cetal incluyendo datos de caracterización

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

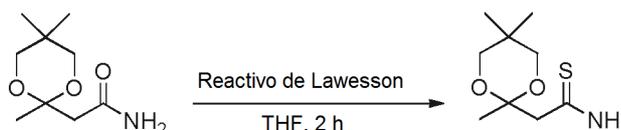


20

A una mezcla sólida secada al vacío de acetoacetamida (5,05 g, 50,0 mmol, 1 equiv.) y neopentilglicol (11,0 g, 110 mmol, 2,2 equiv) se le añadió CH₂Cl₂ anhidro (200 ml), seguido de clorotrimetilsilano (28,0 ml, 220 mmol, 4,4 equiv.). La solución transparente resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción turbia resultante se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con adición en porciones de NaHCO₃ acuoso saturado, y la mezcla bifásica resultante se separó. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó usando Na₂SO₄, y se concentró a sequedad al vacío. El aceite transparente resultante se cargó en una columna de gel de sílice preempaquetada (120 g) usando CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía usando CH₂Cl₂:MeOH (85 ml/min, CH₂Cl₂ al 100 % durante 5 min, después aumentando a MeOH al 20 % durante 20 min). Siguiendo concentración de eluyentes de producto, la amida protegida con cetal (8,35 g, 89 %) se asió en forma de un aceite transparente que lentamente se volvió en cristales de color blanco a lo largo del tiempo. RMN ¹H coherente con el espectro indicado en la bibliografía.¹⁵

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

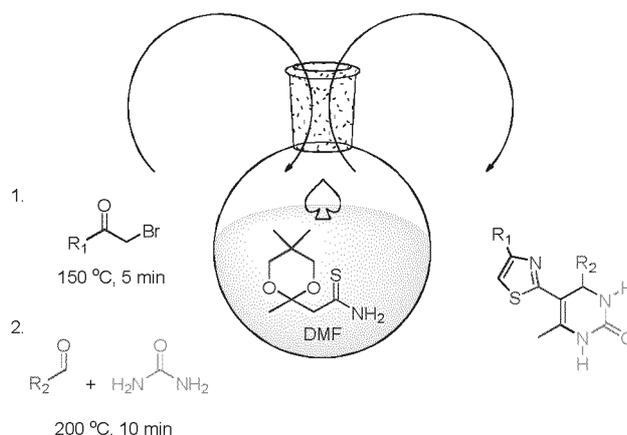


35

Una solución de amida protegida con cetal (5,81 g, 31,1 mmol, 1 equiv) en THF anhidro se preparó y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió reactivo de Lawesson (6,91 g, 17,1 mmol, 0,55 equiv.) y la suspensión de color amarillo resultante se dejó calentar de un modo natural a temperatura ambiente, agitando durante un total de 2 h. La solución de color amarillo resultante se concentró al vacío y se redisolvió en EtOAc. Después, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃

acuoso saturado, seguido de salmuera, se secó usando Na_2SO_4 , y se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice, se cargó sobre una columna de gel de sílice preempaquetada (120 g), y se sometió a cromatografía usando hexanos:EtOAc (85 ml/min, de EtOAc al 0 % a EtOAc al 30 % durante 60 min). Siguiendo concentración de eluyentes de producto, el sólido de color blanco resultante aún requirió purificación adicional. Por lo tanto, el material cromatografiado se trató con tolueno (50 ml), se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, y el precipitado de color blanco resultante se recogió para proporcionar la tioamida protegida con cetral (2,70 g, 43 %) en forma de cristales de color blanco. Pf 111-113 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,25 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,63 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 205,0, 98,2, 54,0, 30,1, 23,1, 22,4, 18,8. HRMS (IEN): m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ (M + H) $^+$ 204,1053 encontrado (M + H) $^+$ 204,1050.

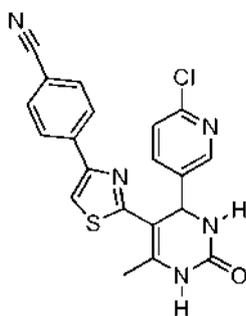
D) Procedimiento experimental general para la síntesis en modo por lotes en un solo recipiente (Método A) de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas y datos de caracterización



Esquema 5. Síntesis en un solo recipiente de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas.

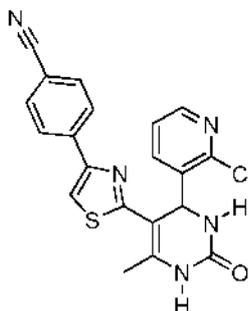
Procedimiento general: Se prepararon mezclas de reacción de tioamida protegida con cetral (50 mg, 0,246 mmol, 1 equiv) y α -bromocetona (0,246 mmol) en 600 μl de DMF y se calentaron a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 min en viales cerrados herméticamente. Después de la refrigeración, se añadieron aldehído (0,295 mmol, 1,2 equiv) y urea (0,295 mmol, 1,2 equiv) y las mezclas de reacción se calentaron a $200\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min más. Una vez enfriadas, las mezclas de reacción en bruto se adsorbieron sobre gel de sílice, se cargaron sobre una columna de gel de sílice preempaquetada (12 g), y se sometieron a cromatografía usando hexanos:EtOAc (30 ml/min, de EtOAc al 10 % a EtOAc al 100 % durante 20 min). Después, se realizó una etapa de purificación adicional usando HPLC preparativa de fase inversa en todos los compuestos antes de realizar una detección de la actividad anti-VIH.

EJEMPLO 3



El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,78 (dd, $J = 8,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

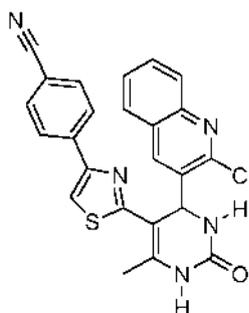
EJEMPLO 4



5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 4,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8, 4,6$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

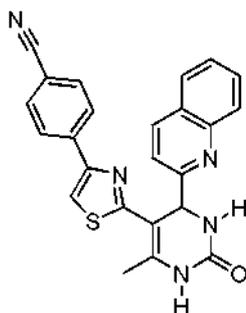
EJEMPLO 5

10



15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, 23 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (ddd, $J = 8,5, 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

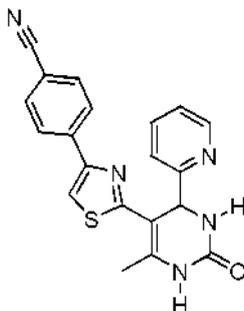
EJEMPLO 6



20 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja (19 mg, 18 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 4H), 7,74 (ddd, $J = 8,5, 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

25

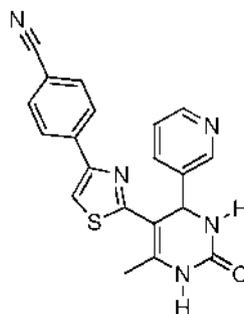
EJEMPLO 7



- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 26 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,03 (*d*, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,35 (*d*, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,56 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

EJEMPLO 8

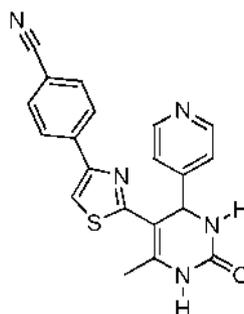
10



- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,22 (*d*, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,59 (*d*, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 4,6$ Hz, 1H), 5,67 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

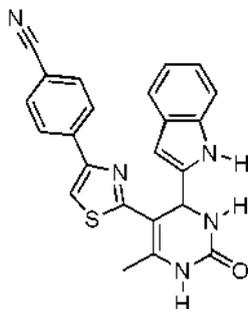
EJEMPLO 9

20



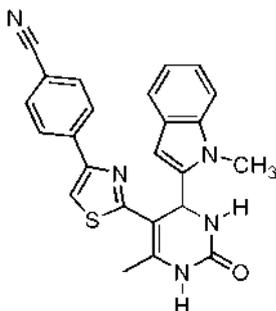
- 25 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (31 mg, 34 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,22 (*d*, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,49 (*d*, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,33 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 2H), 5,64 (*d*, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

EJEMPLO 10



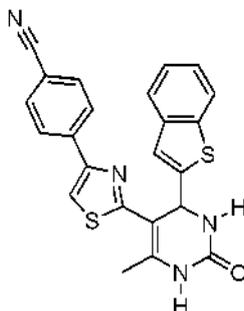
- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10,78 (s, 1H), 9,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

10 EJEMPLO 11



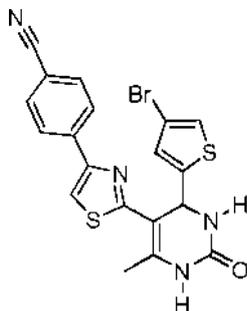
- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (31 mg, 30 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,94 (ddd, $J = 7,8, 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

20 EJEMPLO 12



- 25 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (37 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

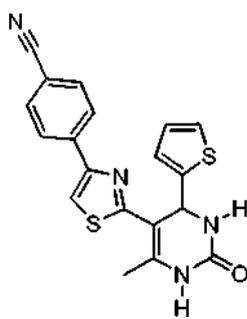
EJEMPLO 13



- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (39 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

EJEMPLO 14

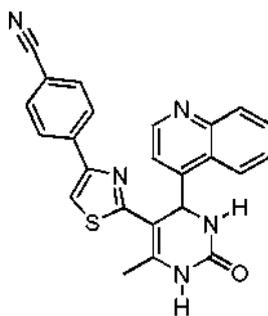
10



- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja (18 mg, 19 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

EJEMPLO 15

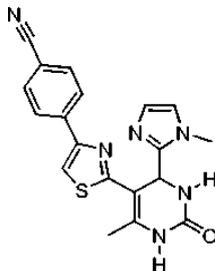
20



25

- El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (38 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,29 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 6H), 7,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

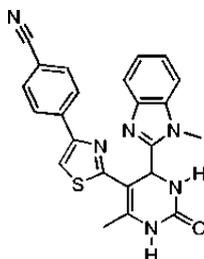
EJEMPLO 16



- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

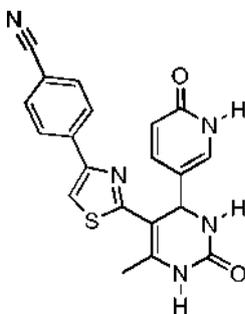
EJEMPLO 17

10



- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98-7,84 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

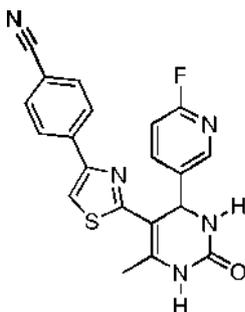
EJEMPLO 18



- 20 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

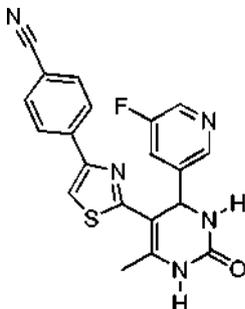
25

EJEMPLO 19



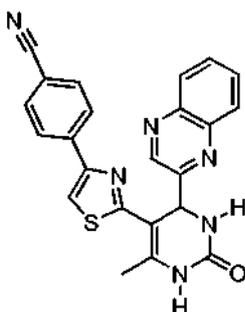
El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (62 mg, 65 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,93-7,85 (m, 4H), 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

5 EJEMPLO 20



10 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (51 mg, 53 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,27 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H)

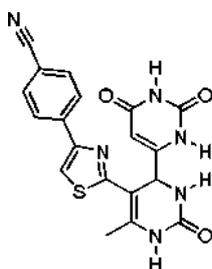
EJEMPLO 21



15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,88-7,80 (m, 5H), 6,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

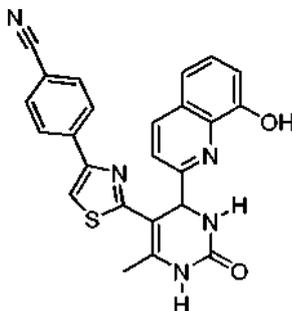
20

EJEMPLO 22



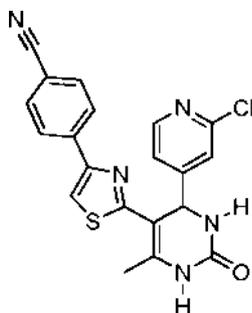
25 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color castaño (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H). Dos N-H no observados.

EJEMPLO 23



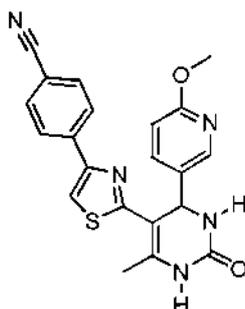
- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color castaño (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,3$, 1,4, 1H), 5,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

10 EJEMPLO 24



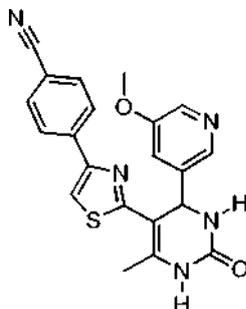
- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 42 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 5,0$, 1,4 Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

EJEMPLO 25



- 20 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,5$, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
- 25

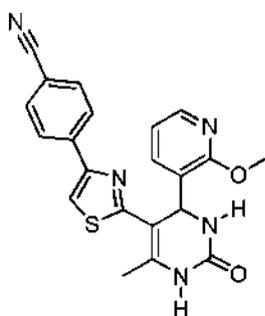
EJEMPLO 26



- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (47 mg, 47 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,21 (*d*, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (*s*, 1H), 8,17 (*s*, 1H), 8,15 (*d*, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,11-8,08 (*m*, 2H), 7,89-7,85 (*m*, 3H), 7,28 (*m*, 1H), 5,67 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,76 (*s*, 3H), 2,35 (*s*, 3H).

EJEMPLO 27

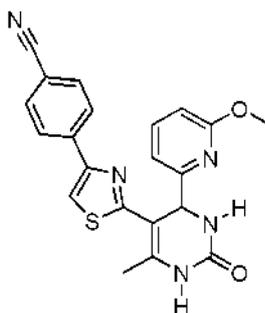
10



- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 24 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,12 (*d*, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,15 (*s*, 1H), 8,05-8,02 (*m*, 3H), 7,88-7,86 (*m*, 2H), 7,55 (*m*, 1H), 7,51 (*dd*, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,89 (*dd*, $J = 7,3, 4,6$ Hz, 1H), 5,79 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,94 (*s*, 3H), 2,39 (*s*, 3H).

EJEMPLO 28

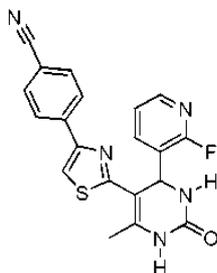
20



- 25 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color castaño (37 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,10 (*d*, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,19 (*s*, 1H), 8,12-8,10 (*m*, 2H), 7,89-7,87 (*m*, 2H), 7,64 (*s*, 1H), 7,60 (*dd*, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 6,94 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,63 (*d*, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,51 (*d*, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,73 (*s*, 3H), 2,30 (*s*, 3H).

25

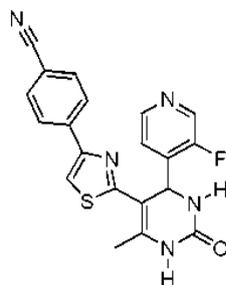
EJEMPLO 29



- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,90-7,85 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

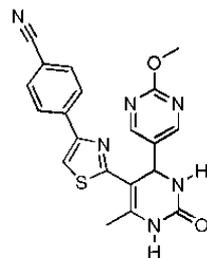
EJEMPLO 30

10



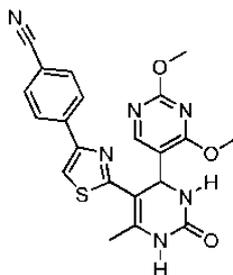
- 15 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color castaño (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

EJEMPLO 31



- 20 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (purificado directamente, % de rendimiento n.d.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 5,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

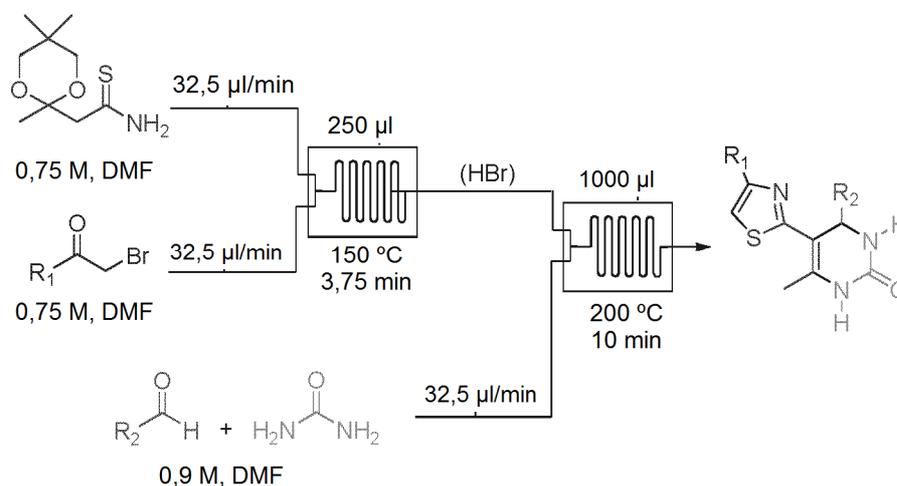
EJEMPLO 32



- El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (purificado directamente, % de rendimiento

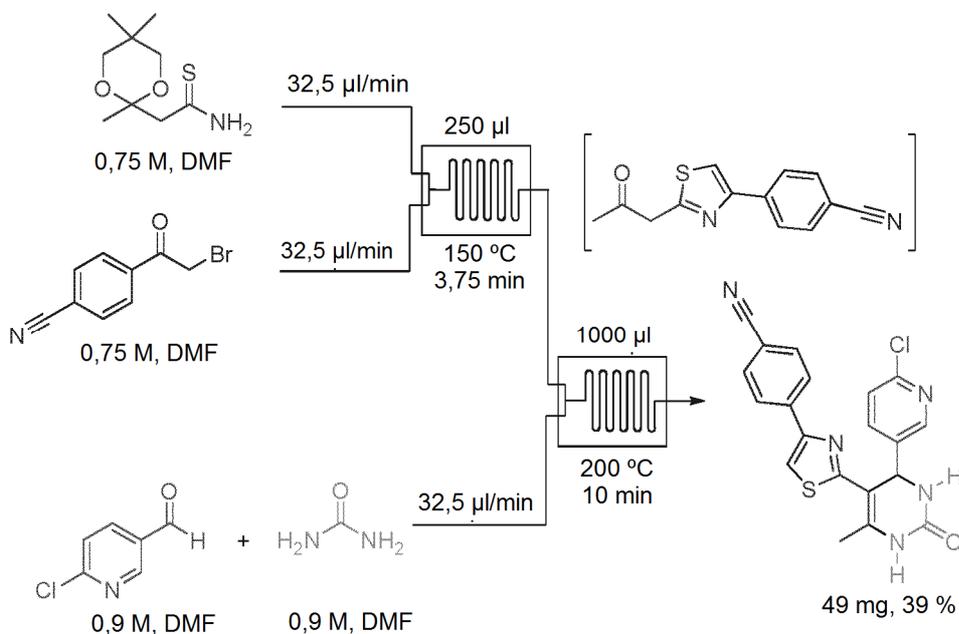
n.d.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,16 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 5,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

5 **E) Procedimiento experimental general para la síntesis de flujo continuo (Método B) de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas**



10 **Esquema 6.** Síntesis de flujo continuo de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas.

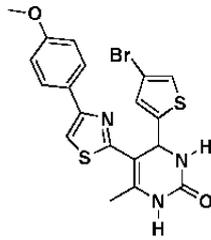
15 Todas las reacciones se realizaron en DMF a una presión positiva de nitrógeno. Se mezclaron corrientes de tiomida protegida con cetal (32,5 $\mu\text{l}/\text{min}$, 0,75 M, DMF, 1 equiv.) y una solución de α -bromocetonas (32,5 $\mu\text{l}/\text{min}$, 0,75 M, DMF, 1 equiv.) en un reactor de vidrio de 250 μl calentado a 150 $^{\circ}\text{C}$ (3,75 min). Después del salir del chip, el flujo combinado (65,0 $\mu\text{l}/\text{min}$) se introdujo en una sola corriente (32,5 $\mu\text{l}/\text{min}$, 0,9 M, DMF, 1,2 equiv.) de aldehído y urea en un reactor de vidrio de 1000 μl calentado a 200 $^{\circ}\text{C}$ (10 min). Después, se recogió en flujo de reacción (1250 μl) después de pasar a través del regulador de presión trasera. Estas reacciones se realizaron con una contrapresión de 0,06 MPa (6,0 bar).



20 **Esquema 7.** Ejemplo de síntesis de flujo continuo.

F) Tabla de 5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas adicionales preparadas.

5 Ejemplo 40

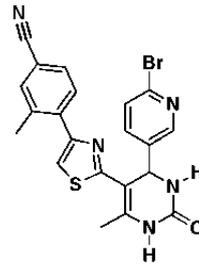
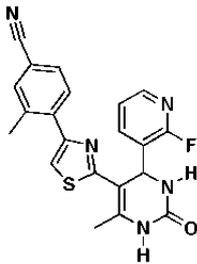
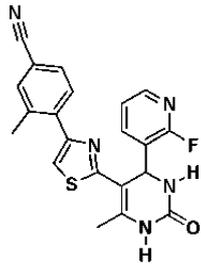


Ejemplo 41



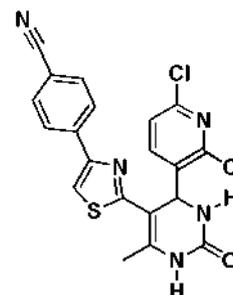
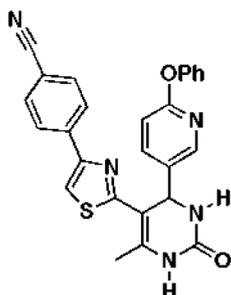
10

Ejemplo 82 Ejemplo 83 Ejemplo 84

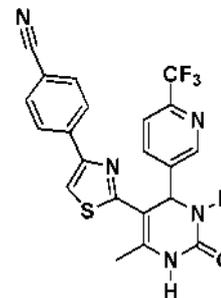
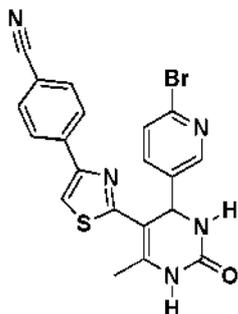


15

Ejemplo 85 Ejemplo 86 Ejemplo 87



Ejemplo 90 Ejemplo 91 Ejemplo 92



5 Ejemplo 93 Ejemplo 96

G) Evaluación de dihidropirimidinas en ensayos antivíricos

10 Se mostró la actividad antivírica de las dihidropirimidinas mediante la inhibición de la replicación del virus en células MAGI-CCR5. Las células MAGI-CCR5 se derivan de células HeLa-CD4-LTR-β-galactosidasa. Las células se han diseñado mediante ingeniería genética para expresar niveles elevados de CD4 y CCR5 y contener una copia del promotor VIH-1 LTR que impulsa la expresión del gen de la β-galactosidasa tras la transactivación de Tat de VIH-1. En el día anterior al ensayo, las células se sembraron en placas a 1,0x10⁴ células por pocillo y se mantuvieron a 37°C y CO₂ al 5 % en una estufa incubadora humidificada. Se evaluaron visualmente el recuento total de células y la viabilidad
15 utilizando un hemocitómetro y la exclusión mediante azul tripán.

Se evaluaron los compuestos a seis concentraciones (pocillos por triplicado/concentración). En el día del montaje del ensayo, se prepararon diluciones del compuesto a 2 veces (2X) las concentraciones finales. Se decantaron los medios y se repusieron con 50 µl de 2X compuestos, seguido por la adición de 50 µl de virus diluido. Se prepararon ensayos
20 idénticos sin infectar para el ensayo paralelo de citotoxicidad. Los cultivos se incubaron durante 48 horas tras las que se midió la eficacia mediante la inhibición de la expresión del indicador de la β-galactosidasa y se midió la citotoxicidad mediante la tinción MTS.

Evaluación de las dihidropirimidinas vs. HIV-1_{Ba-L} en células MAGI-CCR5

25 A = CI₅₀ ≤ 1,0 µM, B > 1,0 a 5,0 µM, C > 5,0 µM a 100 µM y D > 100 µM
A = CT₅₀ ≥ 100,0 µM, B < 100,0 a 50 µM y C < 50 µM
A = TI (CT₅₀/CI₅₀) ≥ 100,0, B < 100,0 - 50,0, C < 50,0 - 10,0 y D < 10,0

Compuesto	CI ₅₀ (µM)	CT ₅₀ (µM)	TI (CT ₅₀ /CI ₅₀)
Ejemplo 3	B	A	A
Ejemplo 4	B	A	C
Ejemplo 5	C	A	D
Ejemplo 6	B	A	C
Ejemplo 7	B	A	C
Ejemplo 8	B	A	C
Ejemplo 9	B	A	C
Ejemplo 10	B	C	C
Ejemplo 11	A	A	A
Ejemplo 12	B	A	C
Ejemplo 13	C	A	D
Ejemplo 14	C	A	C
Ejemplo 15	B	A	B
Ejemplo 16	D	A	D
Ejemplo 18	D	A	D
Ejemplo 19	B	A	B
Ejemplo 20	A	A	A
Ejemplo 21	D	A	D
Ejemplo 22	D	A	D
Ejemplo 23	A	B	A
Ejemplo 24	C	A	C
Ejemplo 25	A	A	A
Ejemplo 26	C	A	D
Ejemplo 27	C	A	C

Ejemplo 28	B	A	B
Ejemplo 29	A	A	A
Ejemplo 30	D	A	D
Ejemplo 31	B	A	C
Ejemplo 32	C	A	D
Ejemplo 40	D	A	D
Ejemplo 41	C	B	D
Ejemplo 82	A	B	A
Ejemplo 83	A	C	B
Ejemplo 84	A	C	B
Ejemplo 85	A	C	B
Ejemplo 86	A	A	A
Ejemplo 87	A	A	A
Ejemplo 90	A	A	A
Ejemplo 91	A	A	A
Ejemplo 92	A	A	A
Ejemplo 93	A	A	A
Ejemplo 96	A	A	A
TAK 779	0,004	> 10,0	2902,7
AMD 3100	> 10,0	> 10,0	N/A
AZT	0,08	> 1,0	> 36,5
Raltegravir	0,026	> 100,0	> 3,85
Maraviroc	0,0006	> 1,0	> 2004,2
TMC-125 (Etravirina)	0,003	> 100,0	> 37.500,0

A = $CI_{50} \leq 1,0 \mu\text{M}$, B > 1,0 a 5,0 μM , C > 5,0 μM a 100 μM y D > 100 μM

A = $CT_{50} \geq 100,0 \mu\text{M}$, B < 100,0 a 50 μM y C < 50 μM

A = TI (CT_{50}/CI_{50}) $\geq 100,0$, B < 100,0 - 50,0, C < 50,0 a 10,0 y D < 10,0

5

Se muestra que los análogos de dihidropirimidina inhiben la actividad de la enzima TI de VIH-1 como se muestra en el ensayo bioquímico de TI.

Evaluación de las dihidropirimidinas vs. HIV-1_{Ba-L} en células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

10

Cultivos de fitohemaglutinina combinados estimulados con células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de siembra de 5×10^4 células/pocillo. Los compuestos se diluyeron en serie en medios en incrementos logarítmicos de 1/2 usando un ensayo con una concentración elevada de 100 mM y 100 ml de cada concentración (un total de nueve concentraciones). Se infectaron células con las cepas de VIH HIV-1_{Ba-L} y NL4-3 a una MOI = 0,1. Las PBMS se cultivaron durante siete días en una estufa incubadora humidificada a 37°C, atmósfera de CO₂ al 5 %. En el punto final del ensayo, el sobrenadante se recogió y analizó para determinar la actividad de la transcriptasa inversa. Para el ensayo de la TI, se diluyó trifosfato de timidina tritiado (3H-TTP, 80 Ci/mmol) 1:1 dH₂O:Etanol a 1 mCi/ml. Se preparó el molde:cebador Poly rA:oligo dT en forma de una solución madre combinando 150 μl de poly rA (20 mg/ml) con 0,5 ml de oligo dT (20 unidades/ml) y 5,35 ml de dH₂O estéril, seguido de distribución en alícuotas (1,0 ml) y almacenamiento a -20°C. El tampón de reacción de TI contenía 125 ml de EGTA 1,0 M, 125 ml de dH₂O, 125 ml de Triton X100 al 20 %, 50 ml de Tris 1,0 M (pH 7,4), 50 ml de DTT 1,0 M, y 40 ml de MgCl₂ 1,0 M. La mezcla final de reacción se preparó combinando 1 parte de 3H-TTP, 4 partes de dH₂O, 2,5 partes de solución madre de poly rA:oligo dT y 2,5 partes de tampón de reacción. En cada pocillo, se añadieron diez microlitros de la mezcla de reacción y 15 μl de sobrenadante que contenía el virus. Se incubaron las placas a 37°C durante 60 minutos. Tras la incubación, el volumen de reacción se distribuyó encima de lechos de filtración DE81, se lavó 5 veces durante 5 minutos cada vez en tampón fosfato de sodio al 5 % o 2X SSC. Se lavaron las PBMC 2 veces durante 1 minuto cada vez en agua destilada, 2 veces durante 1 minuto cada vez en etanol al 70 %, y a continuación se secaron. Se cuantificó la radioactividad incorporada (cuentas por minuto, CPM) utilizando técnicas de centelleo líquido normalizadas.

30

Se evaluó la citotoxicidad mediante tinción MTS. En el punto final del ensayo, se tiñeron las PBMC con la adición de 20 ml/pocillo de colorante MTS soluble basado en tetrazolio para determinar la viabilidad celular y cuantificar la toxicidad del compuesto. Se incubaron las placas 4 a 6 horas a 37°C. Tras la incubación, se evaluó la actividad leyendo los valores de la absorbancia a 490/650 nm.

35

A = $CI_{50} \leq 1,0 \mu\text{M}$, B > 1,0 a 5,0 μM , C > 5,0 μM a 100 μM y D > 100 μM

A = $CT_{50} \geq 100,0 \mu\text{M}$, B < 100,0 a 50 μM y C < 50 μM

A = TI (CT_{50}/CI_{50}) $\geq 100,0$, B < 100,0 - 50,0, C < 50,0 - 10,0 y D < 10,0

Compuesto	CI ₅₀ (µM)	CT ₅₀ (µM)	TI (CT ₅₀ /CI ₅₀)
Ejemplo 3	A	A	A
Ejemplo 10	B	B	C
Ejemplo 11	A	A	A
Ejemplo 15	B	A	B
Ejemplo 18	D	A	D
Ejemplo 19	A	A	A
Ejemplo 21	D	A	D
Ejemplo 23	A	A	A
Ejemplo 25	A	A	A
Ejemplo 26	B	A	C
Ejemplo 28	B	A	B
Ejemplo 29	A	A	A
Ejemplo 30	D	A	D
Ejemplo 40	C	A	D
Ejemplo 86	A	A	A
Ejemplo 87	A	A	A
Ejemplo 90	B	B	C
Ejemplo 91	B	A	B
Ejemplo 92	B	B	C
Ejemplo 93	A	A	A
Ejemplo 96	A	A	A
TAK 779	0,35	> 10,0	> 29,9
AMD 3100	> 10,0	> 10,0	N/A
AZT	0,02	> 1,0	> 54,9
Indinavir	0,048	< 1,0	< 21,0
Raltegravir	0,003	< 1,0	< 371,0
Maraviroc	0,009	< 1,0	< 231,2
TMC-125 (Etravirina)	0,003	< 1,0	< 325,0

A = CI₅₀ ≤ 1,0 µM, B > 1,0 a 5,0 µM, C > 5,0 µM a 100 µM y D > 100 µM

A = CT₅₀ ≥ 100,0 µM, B < 100,0 a 50 µM y C < 50 µM

5 A = TI (CT₅₀/CI₅₀) ≥ 100,0, B < 100,0 - 50,0, C < 50,0 - 10,0 y D < 10,0

Se muestra que los análogos de dihidropirimidina inhiben la actividad de la enzima TI de VIH-1 como se muestra en el ensayo bioquímico de TI.

- 10 Se crearon enantiómeros del Ejemplo 34 y se utilizaron para evaluar la actividad de los compuestos en un ensayo bioquímico de la transcriptasa inversa. Se usó la transcriptasa inversa del HIV_{NL4-3} recombinante purificado heterodimérico (p66/p51) (TI) en los experimentos. Se determinó la actividad de TI mediante la incorporación de desoxirribonucleótidos radiomarcados en la hebra de ADN recién sintetizada. La mezcla de reacción de TI normalizada
- 15 contenía un molde/cebador homopolimérico sintético [poli(rA)/oligo(dT)] o ARN transcrito in vitro derivado de la región 5'-LTR de VIH-1_{NL4-3} (restos de nucleótidos 454 a 652) y un cebador complementario al sitio de unión del cebador (PBS, restos de nucleótidos 636 a 652), desoxirribonucleótido radiomarcado, dNTP y TI. La reacción se llevó a cabo en un volumen de 40 µl que contenía Tris HCl 50 mM, pH 7,8, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, 50 µM de cada uno de
- 20 dATP, dCTP, dGTP, 50 nM de dNTP, 1 µCi de [³H] dTTP (70-90Ci/mM) y 5 nM de molde/cebador. La reacción se inició mediante la adición de 10 nM de TI. Para la selección del compuesto, se añadieron artículos de ensayo diluidos en serie a la reacción seguido por la adición de TI. La mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 1 h, a continuación se inactivó mediante la adición de ácido tricloroacético frío en hielo (TCA) hasta concentración final del 10 %. Se incubó la placa a 4°C durante 1 h para precipitar el ADN sintetizado, a continuación se enjuagó 3 veces con TCA al 10 % y 1 vez con etanol al 70 %. Tras la adición de 25 µl de fluido de centelleo a pocillos completamente secos, se contó la radioactividad mediante un contador de centelleo Microbeta. La reducción de la radioactividad representa la potencia
- 25 de inhibición del compuesto.

Actividad de los enantiómeros del Ejemplo 34 frente a la TI de VIH en un ensayo bioquímico

A = CI₅₀ ≤ 1,0 µM, B > 1,0 a 5,0 µM, C > 5,0 µM a 100 µM y D > 100 µM

Nombre del Compuesto	Ensayo con concentración elevada (µM)	5'LTR/dPR CI ₅₀ (µM)
Nevirapina	10,0	0,29
		0,19
Efavirenz	10,0	0,01
		0,01
AZT-TP	1,0	0,009

		0,01
TMC - 125 (Etravirina)	250	0,19

5 Además, se demostró la resistencia vírica a DHPM mediante la supresión de la actividad vírica frente a virus donde los aminoácidos en la bolsa de unión a NNRTI están cambiado con respecto al tipo natural. Se mostró que los cambios en el sitio de unión de los aminoácidos K103 e Y181 a cisteína inhibían la actividad antivírica del Ejemplo 11 y el Ejemplo 19. Se sabe que la variación de la asparagina en el resto 103 y la variación de la cisteína en el resto 181 inhiben la actividad de los NNRTI.

10 **Evaluación de las dihidropirimidinas vs. VIH-1_{Ba-L} y VIH-1 K103N, Y181C en PBMC**

Compuesto	Virus	Cl ₅₀ (µM)	CT ₅₀ (µM)	TI (CT ₅₀ /Cl ₅₀)
Ejemplo 10	Ba-L	B	A	B
	A17	C	A	D
Ejemplo 11	Ba-L	A	A	A
	A17	D	A	D
Ejemplo 19	Ba-L	A	A	A
	A17	D	A	D
Ejemplo 21	Ba-L	D	A	D
	A17	D	A	D
Ejemplo 86	Ba-L	A	A	A
	A17	C	A	D
Ejemplo 87	Ba-L	A	A	A
	A17	C	A	C
Ejemplo 93	Ba-L	A	A	A
	A17	D	A	D
Ejemplo 96	Ba-L	A	A	A
	A17	C	A	D
Etravirina (TMC-125)	Ba-L	0,003	< 1,0	< 402,0
	A17	0,010	< 1,0	< 101,0
AZT	Ba-L	0,011	< 1,0	< 88,6
	A17	0,0016	< 1,0	< 629,0

A = Cl₅₀ ≤ 1,0 µM, B > 1,0 a 5,0 µM, C > 5,0 µM a 100 µM y D > 100 µM

A = CT₅₀ ≥ 100,0 µM, B < 100,0 a 50 µM y C < 50 µM

A = TI (CT₅₀/Cl₅₀) ≥ 100,0, B < 100,0 - 50,0, C < 50,0 - 10,0 y D < 10,0

15 **Compatibilidad de dihidropirimidinas en combinación con la asistencia sanitaria habitual actual**

20 Se ensayaron las dihidropirimidinas en combinación con dos fármacos autorizados por la FDA que se usaron en el régimen de primera línea. Se ensayaron cada vez tres dihidropirimidinas en combinación con tenofovir para evaluar el impacto de la citotoxicidad en CEM-SS y la actividad antivírica frente a VIH_{III}. Tenofovir (un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa; NRTI) en combinación con Emtricitabina (NRTI) y Tenofovir en combinación con Efavirenz (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa:NNRTI) fueron las asistencias sanitarias habituales.

25 Los compuestos se diluyeron en incrementos logarítmicos de 1/2. Las concentraciones de ensayo elevadas fueron de 100 µM para el DHPN, 50 µM para Tenofovir (TFV), 500 nM para Emtricitabina (FTC), 100 nM para Efavirenz (EFV), 20 µM para Estavudina, y 10 µM para Ribavirina (Rib). Se realizaron 6 diluciones de Fármaco A y 9 diluciones de Fármaco B, y se prepararon tres placas de eficacia y 2 placas de citotoxicidad. Se prepararon las placas como se muestra a continuación

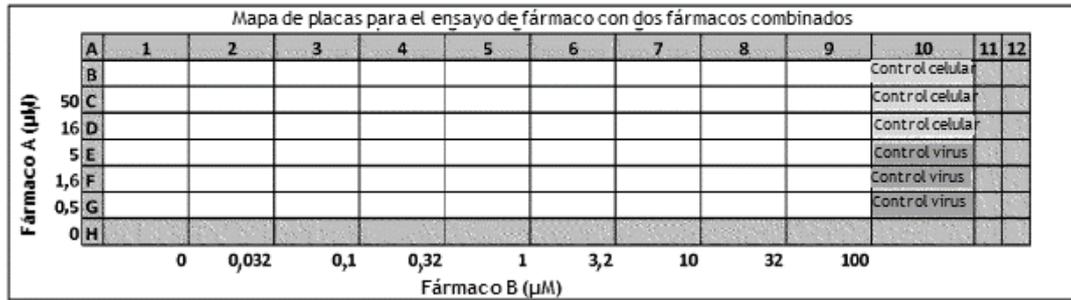


Figura 1: Mapa de placas para el ensayo de fármaco con dos fármacos combinados: las zonas sombreadas en gris contienen solamente medio. Las zonas sombreadas en naranja contienen solamente células CEM-SS. Las áreas sombreadas en azul contienen células CEM-SS infectadas con HIV-1. Las zonas de color blanco contienen células infectadas con virus y diferentes concentraciones de ambos fármacos. Por ejemplo, el pocillo C2 contendría Fármaco A 50 nM y Fármaco B 0,032mM.

Se usó MacSynergy para evaluar el efecto sobre la potencia y la citotoxicidad cuando se combinan dos fármacos en un experimento. MacSynergy calcula un efecto esperado para cada pocillo usando el modelo de independencia de Bliss. Este modelo supone que los dos fármacos están actuando independientemente para influir sobre la replicación del virus. La independencia de Bliss se puede expresar como $Z = X + Y(1-X)$. Por ejemplo, si el fármaco A inhibe la replicación vírica en un 60 % y el fármaco B en un 25 %, entonces, utilizando el modelo se predeciría la combinación inhibiría la replicación vírica en un 70 % en un sistema experimental $[0,6 + 0,25 (1,0-0,6) = 0,7]$. Los datos se representaron en gráficas usando la función de superficie en excel. Los datos independientes se representaron gráficamente sobre el eje X y el eje Y (las concentraciones de los dos fármacos); el eje x contiene la concentración del fármaco A, el eje y la concentración del fármaco B. La variante dependiente (el efecto biológico) se representa gráficamente sobre el eje z; el porcentaje de inhibición esperado con respecto al valor esperado. Se calculó el volumen de la superficie de dosis 3D. Se definió la sinergia como mayor que el efecto esperado, y se definió el antagonismo como menor que el efecto esperado. La extensión en la cual una combinación es sinérgica o antagonista se define en la Tabla 2.

Tabla 1: Leyenda de sinergia y antagonismo

Volumen	Interpretación
A	Las interacciones del compuesto son muy sinérgicas con respecto a la eficacia o a la citotoxicidad
B	Las interacciones del compuesto son levemente sinérgicas con respecto a la eficacia o a la citotoxicidad
C	Aditivo
D	La interacción del compuesto antagoniza ligeramente la eficacia de la toxicidad
A	La interacción del compuesto antagoniza mucho la eficacia de la citotoxicidad

Se ensayaron las dihidropirimidinas en combinación con Tenofovir en células CEM-SS sin infectar para evaluar el impacto de combinar estos compuestos sobre la citotoxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 2: volúmenes de sinergia y antagonismo experimentales observados

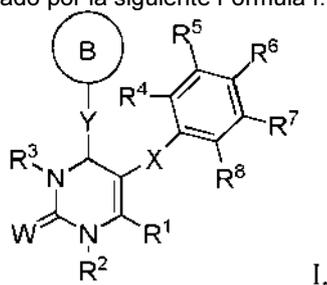
CID		Antiviral		Citotoxicidad	
Fármaco A	Fármaco B	Sinergia	Antagonismo	Sinergia	Antagonismo
d4T	Ribavirina	C	E	C	C
Tenofovir	FTC	C	C	C	C
Tenofovir	Efavirenz	C	C	C	C
Tenofovir	Ejemplo 48	B	C	C	C
Tenofovir	Ejemplo 25	C	C	C	D
Tenofovir	Ejemplo 64	C	C	B	C

1 = Porcentaje de inhibición máxima por encima del efecto esperado para sinergia. (Véase la Tabla 1 para la explicación de los valores).
 2 = Porcentaje de inhibición máxima por debajo del efecto esperado para antagonismo. (Véase la Tabla 1 para la explicación de los valores).
 *Valores ajustados para citotoxicidad

Estos estudios muestran que las dihidropirimidinas no influyen de forma adversa sobre Tenofovir en combinación. Las realizaciones adicionales de la presente divulgación incluyen:

5

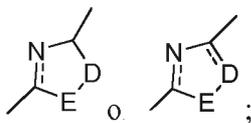
Realización 1: Un compuesto representado por la siguiente Fórmula I:



en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo sustituido o sin sustituir;

10

W es O, S, o NR;
 Y es un enlace directo;
 X es



15

cada uno de D y E se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en O, S, NR⁹, CR o CR^{1R2};
 R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -OR¹⁰, -NR^{11R12}, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹², o -S(O)₂NR^{11R12},

20

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre H, hidroxilo, halógeno, ciano, NO₂, -OR¹⁰, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹², -S(O)₂NR^{11R12}, haloalquilo C₁-C₈, COR¹³, -C(O)OR¹², C(O)NR^{11R12}, -C(O)R¹², -NR^{11R12}, -NR^{11C(O)R12}, -NR^{11S(O)2R12}, -NR^{11C(O)OR12}, -B(OH)₂, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -alquilC(O)-OR¹², -alquilC(O)NR^{11R12}, -alqueniC(O)OR¹², -alqueniC(O)NR^{11R12}, -aril(CH₂)_mC(O)OR¹², -aril(CH₂)_mC(O)NR^{11R12}, -(CH₂)_mC(O)NR^{11S(O)2R12}, -aril(CH₂)_m-C(O)NR^{11S(O)2R12},

25

-(CH₂)_mS(O)₂NR^{11C(O)R12}, -aril(CH₂)_mS(O)₂NR^{11C(O)R12}, o heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, ciano, amino, alquilamino C₁-C₈, y alcoxi C₁-C₈-alquilamino C₁-C₈ con la condición de que al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸ sea distinto de hidrógeno;

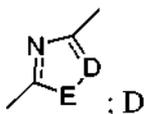
30

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan cada uno individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alquilarilo C₁-C₈, alquenilo C₂-8, alquinilo C₂-8, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir,

heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo;
 m = de 0 a 6;
 en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos o
 sin sustituir; una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un solvato del mismo y una forma deuterada del
 mismo

Realización 2. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de la Realización 1, en el que W es O.

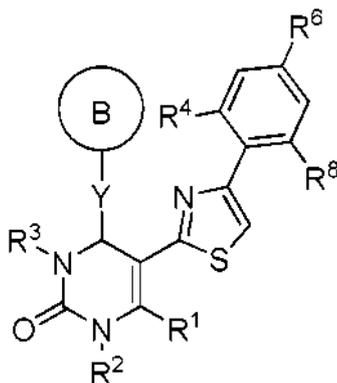
Realización 3. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de las Realizaciones 1-2, en el que X es



es CH y E es S.

Realización 4. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de las Realizaciones 1-3, en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, arilo y halo; cada uno de R⁴ y R⁸ es independientemente H o un alquilo C₁-C₆; y cada uno de R⁵ y R⁷ es H.

Realización 5. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, que está representado por la fórmula II



II

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo sustituido o sin sustituir, y cuando está sustituido, la sustitución es halo o alcoxi C₁-C₆ en la posición orto con respecto al nitrógeno en el anillo de piridinilo o puede ser halo en la posición meta cuando el nitrógeno está en la posición 2;

quinolinilo mono sustituido o no sustituido u cuando está sustituido, la sustitución es hidroxilo; indolilo mono sustituido o no sustituido y cuando está sustituido, la sustitución es alquilo C₁-C₆; benzotiofeneilo no sustituido; tiofeneilo no sustituido;

Y es un enlace directo o Y puede ser un alquilo C₁-C₆ cuando R⁵ es CN;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

R² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

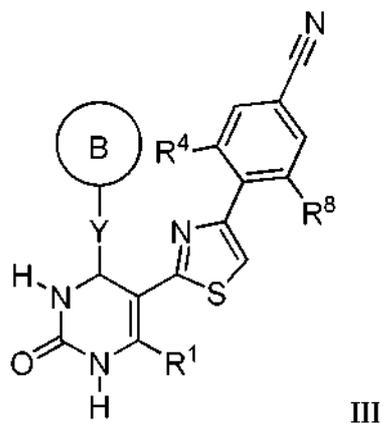
R³ es H;

cada uno de R⁴ y R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, arilo, y halo;

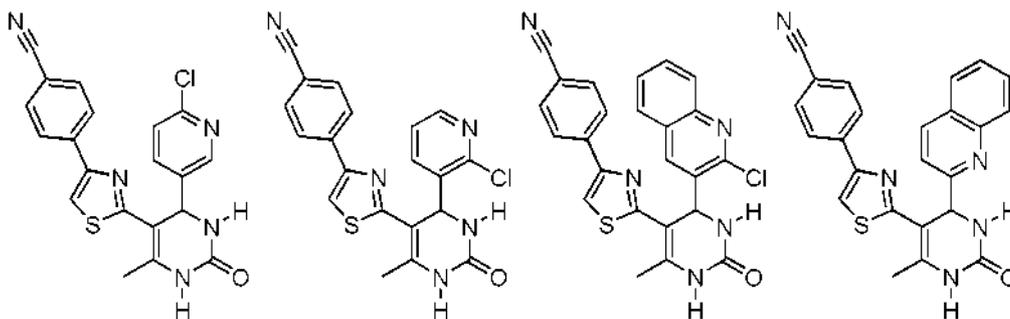
sales, solvatos y una forma deuterada de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Realización 6. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1 representado por la fórmula III

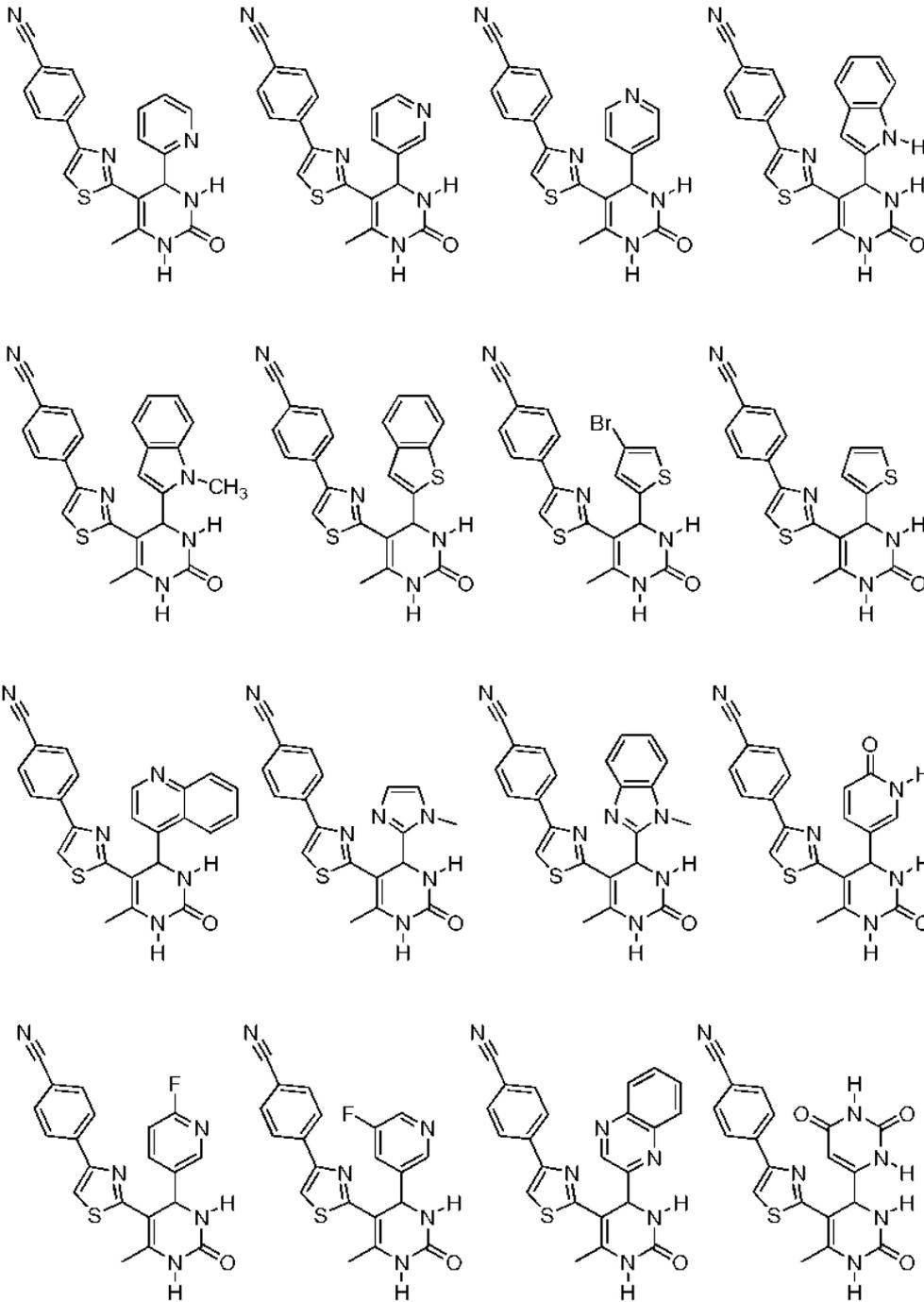


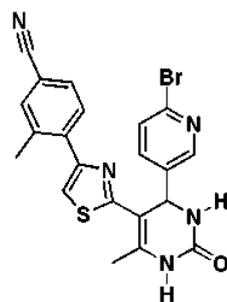
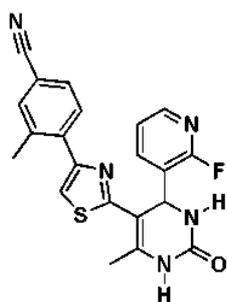
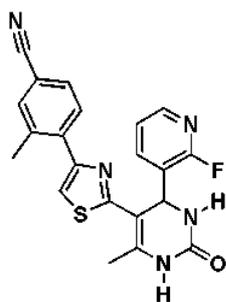
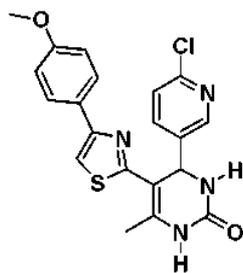
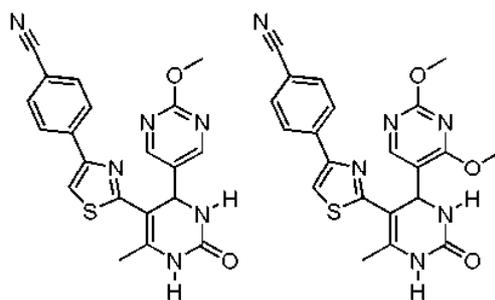
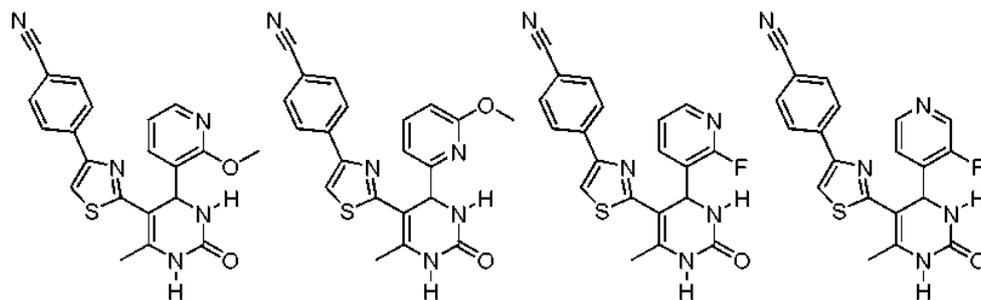
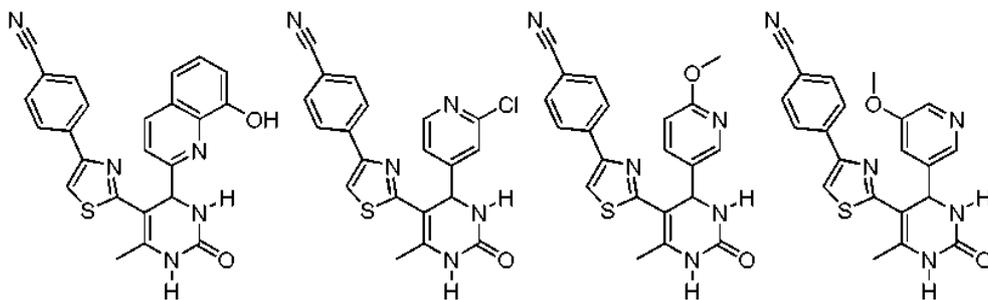
- 5 En la que R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈; R⁴ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈; y B se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo sustituido con al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₆ e indolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; sales, solvatos y una forma deuterada de los mismos farmacéuticamente aceptables.

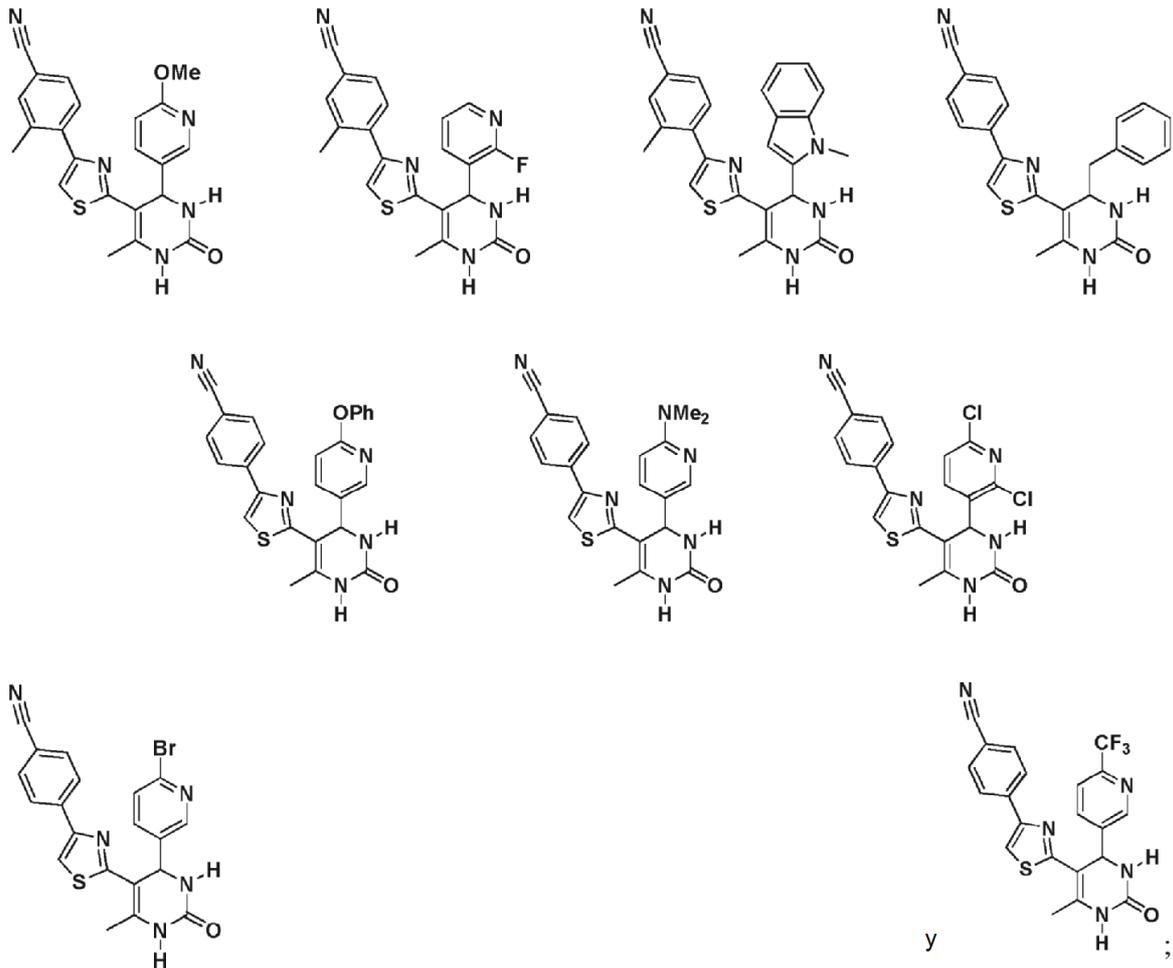
Realización 7. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en



10



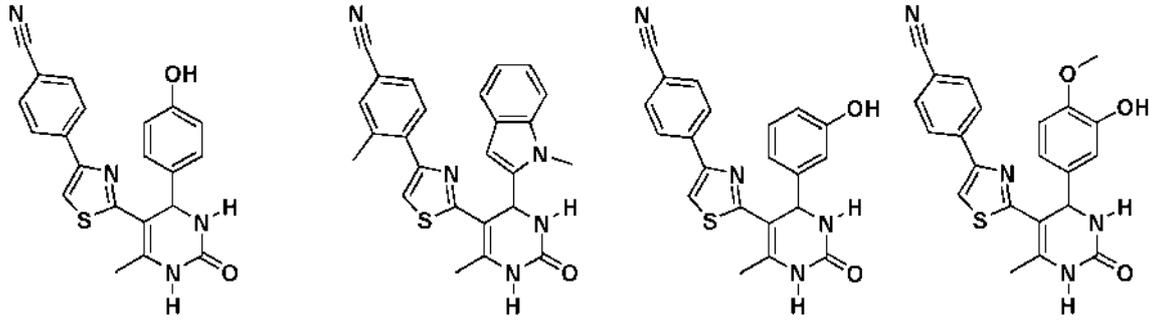


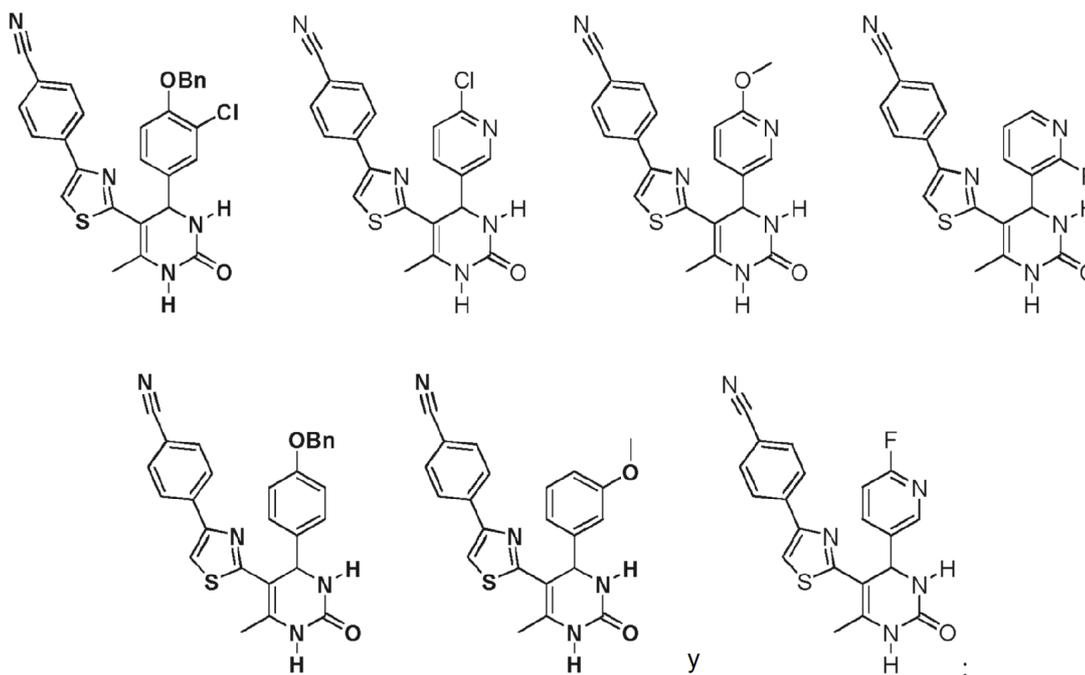


5

sales; solvatos y una forma deuterada de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Realización 8. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en





sales, solvatos y una forma deuterada de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 Realización 9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-7, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Realización 10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y otro agente terapéutico.

15 Realización 11. Una composición de acuerdo con la Realización 10, en la que dicho agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en NRTI, NNRTI, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, y antagonistas de CCR5.

Realización 12. Una composición de acuerdo con la Realización 10, en la que dicho agente terapéutico es tenofovir.

20 Realización 13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 9-12 para uso en un método para inhibir la replicación de VIH-1 en pacientes que lo necesitan.

Realización 14. El compuesto o composición para uso en el método de acuerdo con la Realización 12, que comprende inhibir la enzima TI vírica.

25 Realización 15. El compuesto o composición para uso en el método de acuerdo con la Realización 12, que comprende inhibir las hebras de VIH resistentes a NNRTI.

30 Realización 16. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 9-12 para uso en un método para tratar pacientes infectados con VIH/SIDA.

35 Realización 17. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8, una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables o la composición de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 9-12 para su uso en un método de profilaxis previo a la exposición para tratar a un paciente y para la prevención de la transmisión desde una persona infectada a una persona no infectada.

40 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar mediante cualquier medio convencional disponible para uso junto con agentes farmacéuticos, tanto como agentes terapéuticos individuales como en combinación con agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada. Se pueden administrar también los compuestos junto con otros agentes terapéuticos, tales como los estándares existentes de los

tratamientos médicos (NRTI, NNRTI, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, antagonistas de CCR5 y similares), siendo un ejemplo concreto Tenofovir.

5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes, o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la materia. Normalmente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte a los compuestos activos y no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir polímeros y matrices poliméricas.

10 La dosificación administrada variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y ruta de administración; la edad, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y la extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. Se puede esperar que una dosificación diaria de principio activo sea aproximadamente de 0,001 a 1000 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal, siendo la dosis preferida 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg.

15 Las formas farmacéuticas (composiciones adecuadas para la administración) contienen normalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de principio activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará normalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

20 El principio activo puede administrarse por vía oral en formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, y polvos, o en formas farmacéuticas líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. Se pueden administrar por vía parenteral, en formas farmacéuticas líquidas estériles. Son potencialmente posibles otras formas farmacéuticas tales como la administración transdérmica, mediante un mecanismo de parche o pomada.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender (a) soluciones líquidas, tal como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobrecillos, comprimidos, pastillas para chupar, y comprimidos masticables, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido adecuado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina, y los alcoholes polietilenados, tanto con adición como sin adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agentes suspensores, o agentes emulsionantes. Las formas de cápsula pueden ser normalmente de tipo gelatina con una cápsula dura o blanda conteniendo, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lo siguiente: lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y vehículos farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un aroma, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, y geles que contienen, además del principio activo, dichos vehículos como se conocen en la técnica; y enjuagues bucales.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido o una mezcla de líquidos estéril, incluyendo agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol tal como poli(etilenglicol) 400, glicerol cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tales como un jabón o un detergente, agentes suspensores, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

60 Los aceites, que se pueden usar en formulaciones derivados de petróleo, aceite animal, vegetal, o aceites sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen aceite de cacahuete, soja, sésamo, aceite de semillas de algodón, maíz, aceite de oliva, vaselina, y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados. Los jabones adecuados para el uso en formulaciones parenterales incluyen metales alcalinos grasos, amonio, y sales de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetilalquilamonio, y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquilo, arilo, sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa,

alcanolamidas de ácido graso, y copolímeros de polioxietileno polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, β -aminopropionatos de alquilo, y sales de 2-alquilimidazolina de amonio cuaternario, y (e) sus mezclas.

5 Las formulaciones parenterales contienen normalmente entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso del principio activo en solución. Se pueden utilizar conservantes y tampones adecuados en dichas formulaciones. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de entre aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones varía entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenado, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

15 Las formulaciones para la administración tópica incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica externamente mediante contacto directo con la superficie de la piel que se va a tratar. Las formas farmacéuticas convencionales para este fin incluyen pomadas, lociones, pastas, gelatinas, pulverizadores, aerosoles, y similares. El término "pomada" abarca formulaciones (incluyendo cremas) que tienen bases solubles en agua y de tipo emulsión oleaginosas para absorción, por ejemplo, vaselina, lanolina, polietilenglicoles, así como mezclas de estos. Estas composiciones se pueden disolver también en disolventes convencionales tales como dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), y propilenglicol/ etanol/agua. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son también bien conocidos por aquellos que son expertos en la materia. La elección del excipiente se determinará en parte por el compuesto concreto, así como por el método particular usado para administrar la composición. De acuerdo con ello, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente divulgación. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ilustrativos y no están limitados en forma alguna. Los excipientes farmacéuticamente aceptables no interfieren preferentemente con la acción de los principios activos y no producen efectos secundarios adversos. Los vehículos y excipientes adecuados incluyen disolventes tales como agua, alcohol, y propilenglicol, absorbentes sólidos y diluyentes, agentes tensioactivos, agentes suspensores, aglutinantes de comprimidos, lubricantes, aromas, y agentes colorantes.

30 Las formulaciones pueden presentarse en dosis unitarias o en recipientes sellados multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición criodesecada (liofilizada) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones improvisadas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos. Son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia los requerimientos de los vehículos farmacéuticos eficaces para las composiciones inyectables. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Filadelfia, PA, Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., 622-630 (1986).

40 Adicionalmente, se pueden presentar formulaciones adecuadas para la administración rectal como supositorios mezclándolas con varias bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas tales como espumas espermicidas, o fórmulas para pulverización que contienen, además del principio activo, los mencionados vehículos como se conocen en la técnica para ser adecuados.

45 Los vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia habitual en este campo.

50 La dosis administrada a un animal, particularmente un ser humano, en el contexto de la presente divulgación debe ser suficiente para provocar una respuesta terapéutica en el animal en un marco de tiempo razonable. Un experto en la materia reconocerá que la dosificación dependerá de varios factores incluyendo una dolencia del animal, el peso corporal del animal, así como la gravedad y el estadio de la dolencia que se está tratando.

55 Una dosis adecuada es la que dará como resultado una concentración del principio activo que se sabe que provoca la respuesta deseada. La dosificación preferida es la cantidad que da como resultado la máxima inhibición de la dolencia que se está tratando, sin efectos secundarios incontrolables.

El tamaño de la dosis se determinará también por la ruta, el calendario y la frecuencia de administración, así como la existencia, naturaleza, y la extensión de cualesquiera efectos secundarios adversos que puedan acompañar la administración del compuesto y el efecto fisiológico deseado.

60 Las formas farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden ilustrarse como sigue:

Cápsulas de gelatina dura

65 Se preparó un gran número de unidades de cápsula mediante cápsulas de gelatina dura convencionales en dos piezas para introducir en cada una 100 mg de principio activo pulverulento, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de

estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

5 Una mezcla del principio activo en un aceite digestible como aceite de soja, aceite de algodón o aceite de oliva se preparó y se inyectó mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contenían 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavaron y se secaron. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitos para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

10 Comprimidos

15 Se preparó un gran número de comprimidos según procedimientos convencionales, de forma que la dosis unitaria era de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos adecuados para aumentar el sabor, mejorar la elegancia y la estabilidad o retrasar la absorción.

Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata

20 Se trata de formas farmacéuticas para dosificación por vía oral fabricadas según procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se ingieren sin agua para su disolución inmediata y administración de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican para conseguir comprimidos sólidos o comprimidos alargados mediante criodesecación y técnicas de extracción en estado sólido. Los componentes del fármaco se pueden comprimir con azúcares viscoelásticos y termoplásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas previstas para liberación inmediata, sin necesidad de agua.

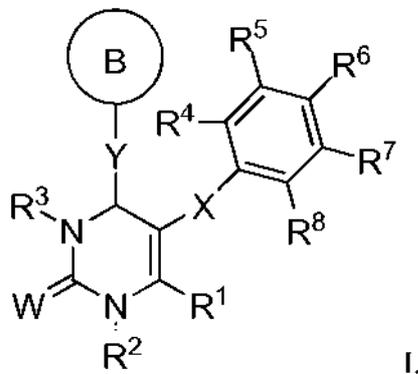
30 Además, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en forma de gotas nasales, o goteros de dosis medida e inhalador nasal o bucal. El fármaco se suministra desde una solución nasal en forma de una fina niebla o aerosol.

Referencias

- 35 1. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010.: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2010 2010.
2. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:65-8.
3. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995; 346:530-6.
- 40 4. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
5. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2010; 362:2271-81.
- 45 6. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:592-7.
7. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006; 368:2125-35.
- 50 8. Oversteegen L, Shah M, Rovini H. HIV combination products. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6:951-2.
9. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-70.
10. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010;304:321-33.
- 55 11. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Diciembre 2010. *Top HIV Med* 2010; 18:156-63.
12. Kim, J.; Cechetto, J.; No, Z.; Christophe, T.; Kim, T.; Taehee, N.; Nam, J. Y.; So, W.; Jo, M.; Ok, T.; Park, C.; Seo, M. J.; Sohn, J.-H.; Sommer, P.; Boese, A. S.; Han, S.-J.; Park, Y. S.; Kim, H. P. WO 2010046780,2010.
13. Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V. D. *J. Comb. Chem.* 2009, 11, 216-219.
- 60 14. Pagano, N. Herath, A., Cosford, N. D. P. *J. Flow Chem.* 2011, 1, 1-4.
15. Para condiciones de reacción similares, véase: Zamir, L. O.; Nguyen, C. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* 1988, 25, 1189-1196. For characterization data, see: Paquette, L. A.; Efremov, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4492-4501.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula I:



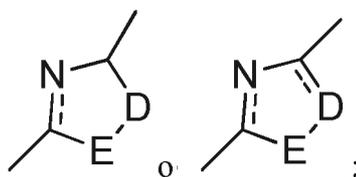
en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en, heteroarilo sustituido o sin sustituir; en donde el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, uno bicíclico de 7 a 11 miembros y uno tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono en el anillo; en donde cada anillo del grupo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden estar opcionalmente cuaternizados;

W es O, S, o NR;

R, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alquilarilo C₁-C₈, alquenilo C₂-8, alquinilo C₂-8, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo;

Y es un enlace directo,

X es



cada uno de D y E se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en O, S, NR⁹, CR o CR¹R²;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo C₅-C₁₀, heterociclo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹² o -S(O)₂NR¹¹R¹²;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre H, hidroxilo, halógeno, ciano, NO₂, -OR¹⁰, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², haloalquilo C₁-C₈, COR¹³, -C(O)OR¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -B(OH)₂, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -alquilC(O)-OR¹², -alquilC(O)NR¹¹R¹², -alquencilC(O)OR¹², -alquencilC(O)NR¹¹R¹², -aril(CH₂)_mC(O)OR¹², -aril(CH₂)_mC(O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_mC(O)NR¹¹S(O)₂R¹², -aril(CH₂)_m-C(O)NR¹¹S(O)₂R¹², -(CH₂)_mS(O)₂NR¹¹C(O)R¹², aril(CH₂)_mS(O)₂NR¹¹C(O)R¹², o heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir que contienen de 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, ciano, amino, alquilamino C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈-alquilamino C₁-C₈, con la condición de que al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ sea distinto de hidrógeno;

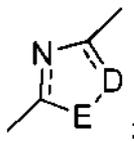
R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alquilarilo C₁-C₈, alquenilo C₂-8, alquinilo C₂-8, cicloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo;

m = de 0 a 6;

en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos o sin sustituir; sales, solvatos y formas deuteradas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es O.

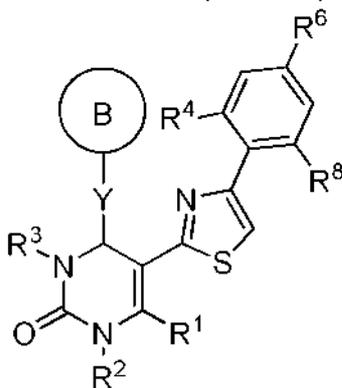
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que X es



D es CH y E es S.

5 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, ariloxi y halo; cada uno de R⁴ y R⁸ es independientemente H o un alquilo C₁-C₆; y cada uno de R⁵ y R⁷ es H.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula II



II

10 en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo sustituido o sin sustituir, y cuando está sustituido, la sustitución es halo o alcoxi C₁-C₆ en la posición orto con respecto al nitrógeno en el anillo de piridinilo o puede ser halo en la posición meta cuando el nitrógeno está en la posición 2; quinolinilo mono sustituido o no sustituido y cuando está sustituido, la sustitución es hidroxilo; indolilo mono-sustituido o no sustituido y cuando está sustituido, la sustitución es alquilo C₁-C₆; benzotiofeneilo no sustituido; tiofeneilo no sustituido;

Y es un enlace directo;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

R² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

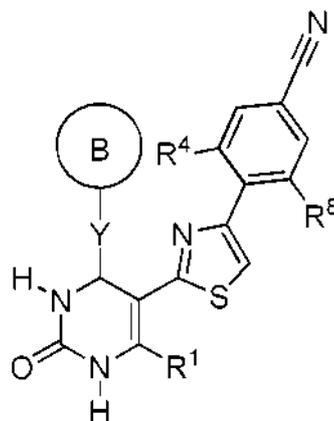
R³ es H;

20 cada uno de R⁴ y R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, ariloxi y halo;

sales, solvatos y formas deuteradas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

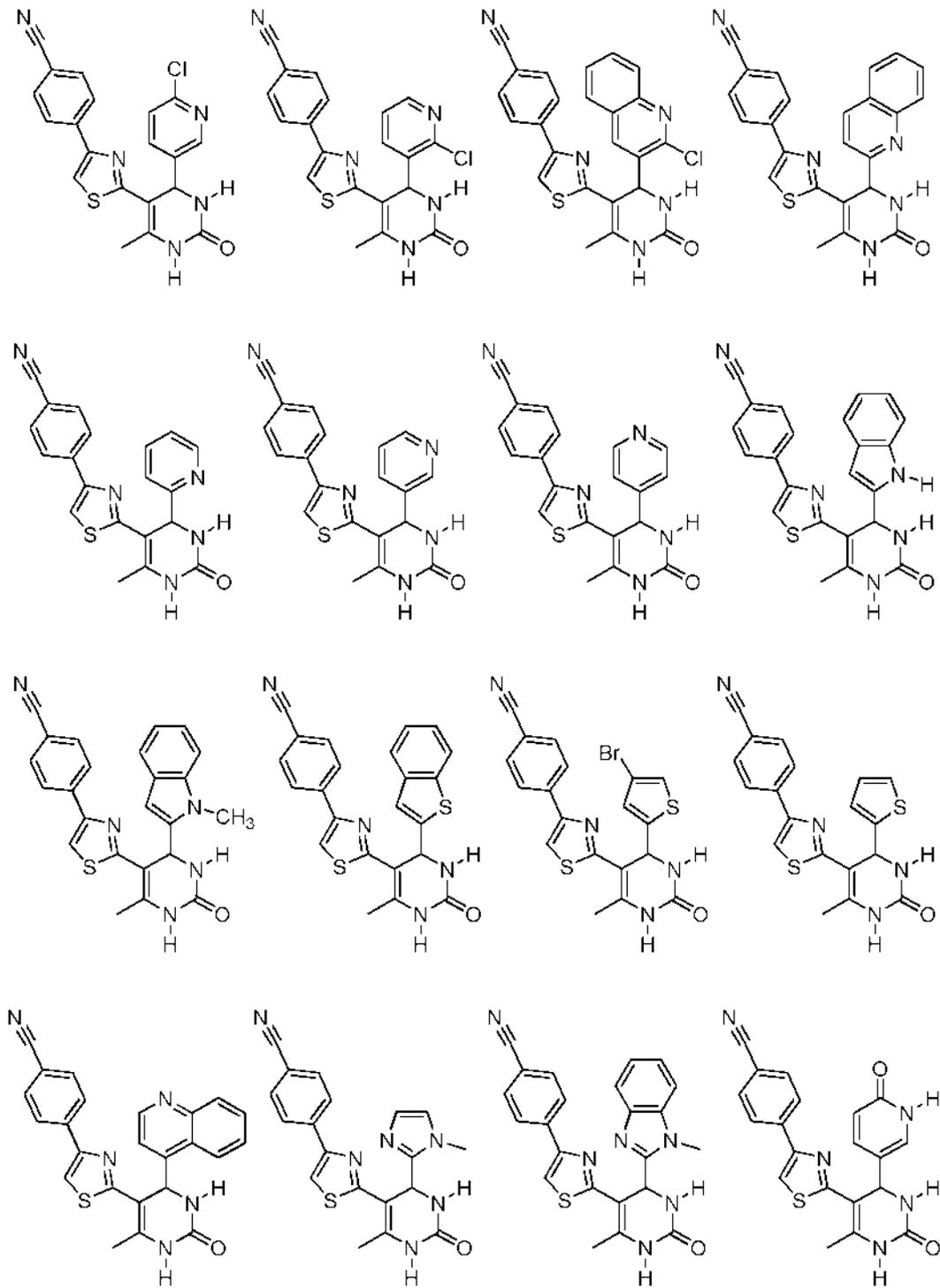
25 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula III

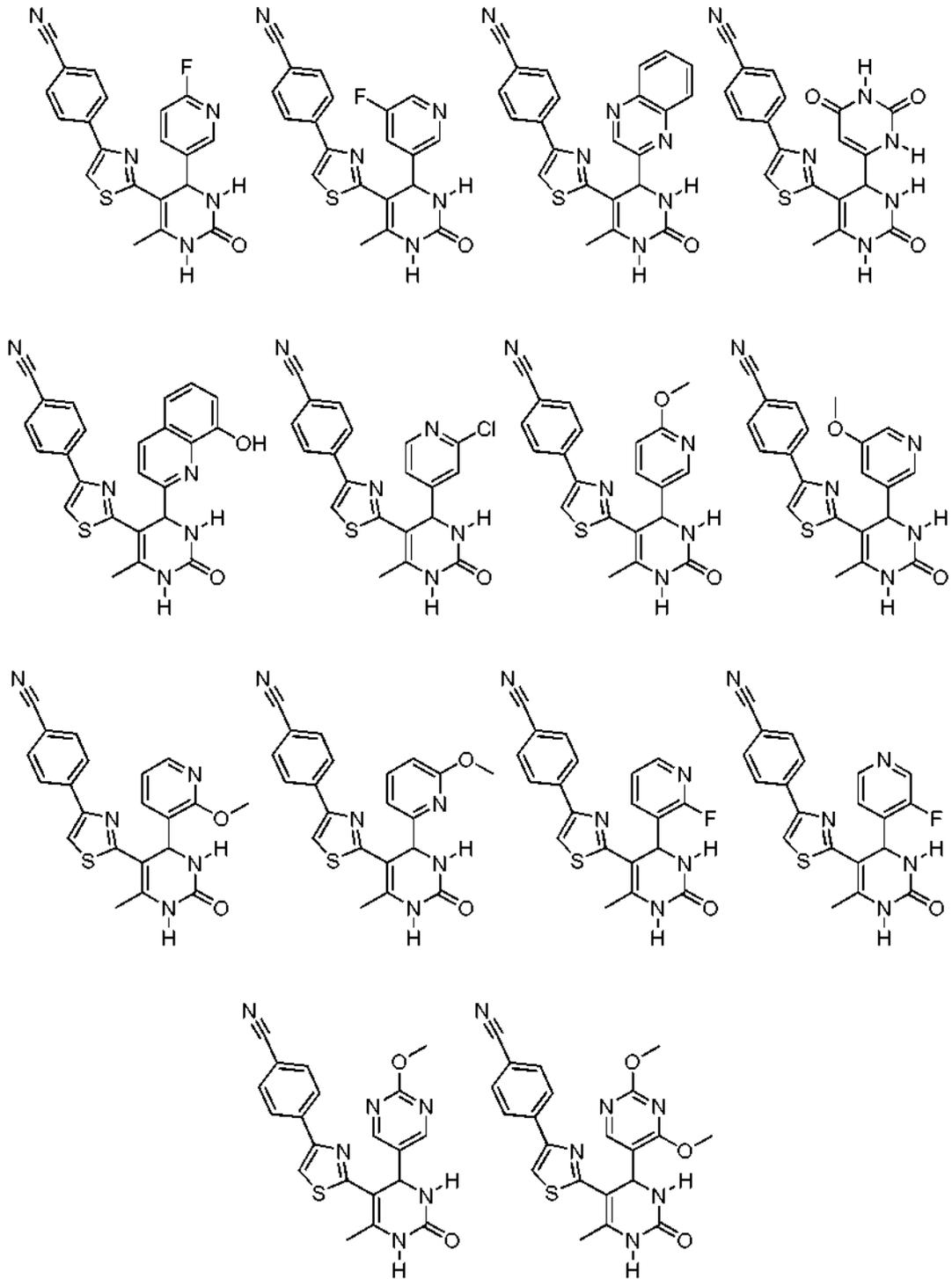


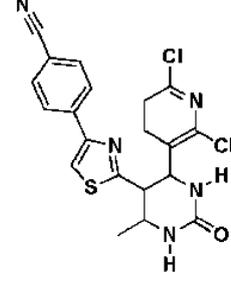
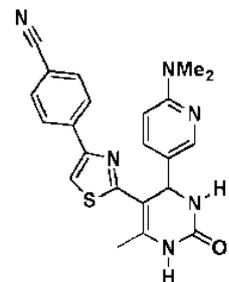
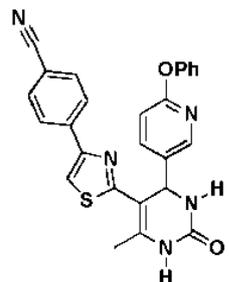
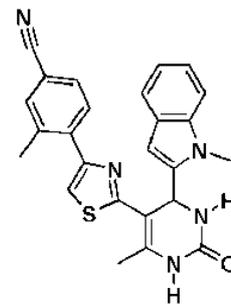
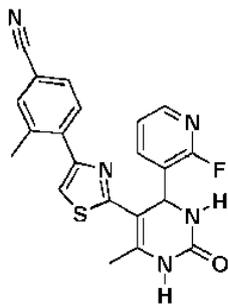
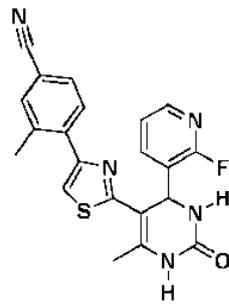
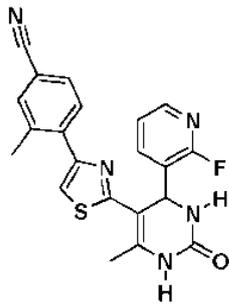
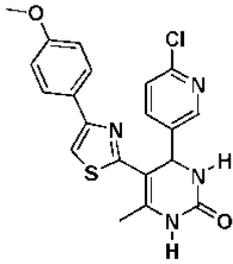
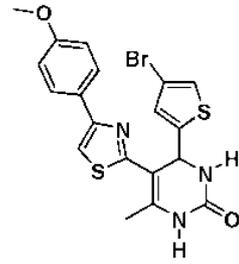
III

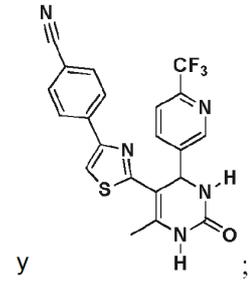
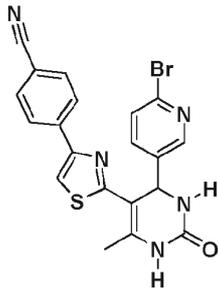
30 en la que R¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈; R⁴ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃₋₈; y B se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo sustituido con al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₆ e indolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; sales, solvatos y formas deuteradas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en





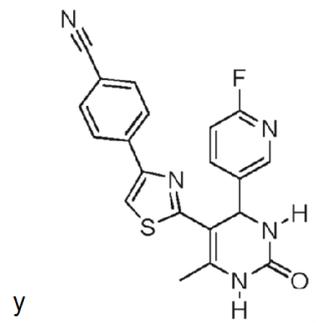
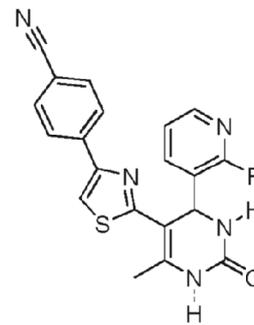
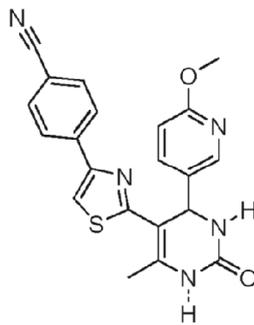
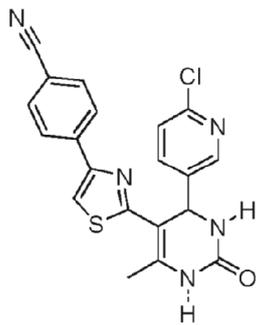
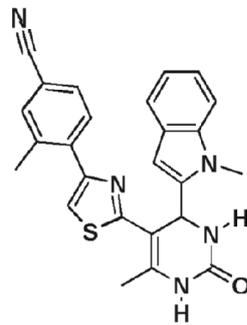




sales, solvatos y formas deuteradas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en

5



sales, solvatos y formas deuteradas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable o que comprende además otro agente terapéutico, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en NRTI, NNRTI, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa y antagonistas de CCR5 y más preferentemente tenofovir.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en un método para inhibir la replicación del VIH-1, preferentemente para inhibir la enzima TI vírica o, más preferentemente, para inhibir cepas de VIH resistentes a NRTI.
- 5
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en un método para tratar pacientes infectados con VIH/SIDA.
- 10
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en un método de profilaxis previa a la exposición para tratar a un paciente y para la prevención de la transmisión desde una persona infectada a una persona no infectada.