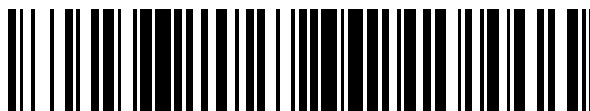


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 893**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/7072	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61K 31/7068	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A61K 31/708	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61K 31/635	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01) A61K 31/52	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) A61K 31/513	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01) A61K 31/472	(2006.01)
A61P 31/18	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/536	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2003** **E 15180409 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 2975038**

54 Título: **Composición y actividad antivírica de derivados de piperazina con sustitución de azaindoloacético**

30 Prioridad:
07.08.2002 US 214982

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2017

73 Titular/es:
VIIV HEALTHCARE UK(NO.4) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:
WANG, TAO;
ZHANG, ZHONGXING;
MEANWELL, NICHOLAS, A.;
KADOW, JOHN, F.;
YIN, ZHIWEI;
XUE, QIUFEN, MAY;
REGUEIRO-REN, ALICIA;
MATISKELLA, JOHN, D. y
UEDA, YASUTSUGU

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 641 893 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

Composición y actividad antivírica de derivados de piperazina con sustitución de azaindoloacético

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades como fármacos y que provocan un efecto biológico, a sus composiciones farmacéuticas y el procedimiento de uso. En particular, la invención se refiere a derivados de azaindol piperazin diamida que poseen una actividad antivírica exclusiva. De forma más particular, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y el SIDA. La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Los objetos que no están abarcados por el ámbito de las
- 10 reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Técnica anterior

- La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 42 millones de personas infectadas en el mundo hacia el final de 2002. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2002, se comunicaron ~5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen nueve inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) análogos de nucleósidos o las combinaciones de cápsula única aprobadas (zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), abacavir succinato (o Ziagen®), sal de fumarato de tenofovir disoproxil (o Viread®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina); tres inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), y ocho inhibidores de la proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir) y Atazanavir (Reyataz®). Si se utilizan solos, cada uno de estos fármacos solo puede impedir la replicación vírica de forma transitoria. Sin embargo, cuando se utilizan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas de las tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA, como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, en última instancia las terapias farmacológicas de combinación fracasan en el 30 al 50 % de los pacientes. Una potencia de fármaco insuficiente, el no cumplimiento, una penetración tisular restringida y las limitaciones específicas del fármaco en determinados tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósido no pueden fosforilarse en las células en reposo), pueden explicar la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinadas con la frecuente incorporación de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármaco, y el tratamiento fracasa cuando están presentes concentraciones subóptimas de fármaco (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones y col.; Schinazi y col.; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren, y col.; (Ref. 6-14)). Por lo tanto, para proporcionar más opciones de tratamiento se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia y una farmacocinética así como perfiles de seguridad favorables.
- 25
- 30
- 35

- Los fármacos contra el VIH-1 comercializados actualmente están dominados por los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o inhibidores de proteasa peptidomiméticos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (los ITINN) han ganado recientemente un papel cada vez más importante en la terapia de las infecciones por VIH (Pedersen y Pedersen, Ref. 15). Se han descrito en la bibliografía al menos 30 clases distintas de ITINN (De Clercq, Ref. 16) y se han evaluado en ensayos clínicos varios ITINN. La dipiridodiazepinona (nevirapina), la benzoxazinona (efavirenz) y los derivados de bis(heteroaril) piperazina (delavirdina) se han aprobado por el uso clínico. Sin embargo, la principal desventaja para el desarrollo y la aplicación de los ITINN es la propensión a la rápida aparición de cepas resistentes a fármaco, tanto en cultivos celulares como en los individuos tratados, en particular los sometidos a monoterapia. Como consecuencia, existe un considerable interés en la caracterización de ITINN menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen y Pedersen, Ref. 15).
- 40
- 45

- Se han notificado como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 varios derivados de indol que incluyen indol-3-sulfonas, piperazin indoles, pirazin indoles y derivados de 5H-indol[3,2-b][1,5]benzotiazepina (Greenlee y col., Ref. 1; Williams y col., Ref. 2; Romero y col., Ref. 3; Font y col., Ref. 17; Romero y col., Ref. 18; Young y col., Ref. 19; Genin y col., Ref. 20; Silvestri y col., Ref. 21). También se han descrito indol 2-carboxamidas como inhibidores de la adhesión celular y la infección por VIH (Boschelli y col., documento US 5.424.329, Ref. 4). Para finalizar, se desvelaron como inhibidores de la proteasa del VIH-1 productos naturales de indol 3-sustituido (Semicocliodinol A y B, didesmetilasterriquinona e isococliodinol) (Fredenhagen y col., Ref. 22). En el documento PCT WO 00/76521 (Ref. 93) se desvelan otros derivados de indol que presentan actividad antivírica útiles para el tratamiento del VIH. Además, en el documento PCT WO 00/71535 (Ref. 94) se desvelan derivados de indol.
- 50
- 55

Se han desvelado anteriormente derivados de aza-indol amida estructuralmente relacionados (Kato y col., Ref. 23; Levacher y col., Ref. 24; Dompe Spa, documento WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, documento

WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., documento US-05023265, Ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras difieren de las reivindicadas en el presente documento en que son aza-indol mono-amidas en lugar de derivados de aza-indol piperazin diamida no simétricos, y no hay mención sobre el uso de estos compuestos para el tratamiento de infecciones víricas, en particular del VIH. Wang y col. también han desvelado otros azaindoles, Ref. 95. Se han desvelado en cuatro documentos PCT distintos y se han presentado en solicitudes de patente de Estados Unidos (Referencia 93-95, 106), derivados que contienen indol y azaindol piperazina. Ninguna de estas referencias se puede considerar que desvelen o sugieran los compuestos nuevos de la presente invención y su uso para inhibir la infección por el VIH.

REFERENCIAS CITADAS

Documentos de patentes

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Inhibidores indol de la transcriptasa inversa. Patente de Estados Unidos 5.124.327.
2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Patente Europea 530907.
3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparación de indoles sustituidos como productos farmacéuticos anti-SIDA. Documento PCT WO 93 / 01181.
4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indol-2-carboxamidas como inhibidores de la adhesión celular. Patente de Estados Unidos 5.424.329.
5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropil 7-azaindol-3-ilcarboxiamidas como agentes antitusígenos. Documento PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaril-carbonilo y derivados carboxamida con actividad antagonista de 5HT 2C/2B. Documento PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. 1H-pirrolpiridin-3-carboxamidas sustituidas. Patente de Estados Unidos 5.023.265.

Otras publicaciones

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science, 1989, 246, 1155-1158.
7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. Quality of Life Research, 1997, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. Antiviral Therapy, 1997, 2 (Suplemento 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. Expert Opinion on Investigational Drugs, 1997, 6(8), 1049-1061.
10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. International Antiviral News, 1997, 5, 129-142.
11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. Drug Discovery Today, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. Drug Therapy, 1998, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. J. Biomed. Sci., 1999, 6, 298-305.
14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. Prog. Drug Res., 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. Antiviral Chem. Chemother. 1999, 10, 285-314.
16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. Antiviral Research, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. IL. Farmaco, 1999, 54, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. y Borrás, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R. C y Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-

- yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl]amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. y Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A y La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.
22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H y Hug, P. J. Semicochlordinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.
26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aryl piperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.
29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.
31. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.
33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1- β -D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.

35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Parte II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolfe, W. Über 4-merkaptoverbindendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
- 5 36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-b]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino-and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.
- 10 38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R. J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.
39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
- 15 40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2^a Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Alemania, 1994.
42. Albericio, F. y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9678.
- 20 43. Knorr, R. y col. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927.
44. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synth. Commun.*, 1998 28, 2761 y las referencias citadas allí; (b) Bernasconi, S. y col. *Synthesis*, 1980, 385.
45. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synthesis*, 1989, 745 y las referencias citadas allí; (b) Nicolaou, K. C. y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1669.
- 25 46. Ooi, T. y col. *Synlett.* 1999, 729.
47. Ford, R. E. y col. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 538.
48. (a) Yeung, K.-S. y col. Bristol-Myers Squibb, Resultados no Publicados. (b) Wang, W. y col. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2501.
49. Brook, M. A. y col. *Synthesis*, 1983, 201.
- 30 50. Yamazaki, N. y col. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5047.
51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / Londres páginas 78-82.
52. Richard C. Larock *Comprehensive Organic Transformations* 2^a Ed. 1999, John Wiley and Sons Nueva York.
53. M.D. Mullican y col. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2186-2194.
- 35 54. *Protective groups in organic synthesis* 3^a ed. / Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts. Nueva York: Wiley, 1999.
55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. *The principles of heterocyclic Chemistry* Nueva York: Academic Press, 1968.
56. Paquette, Leo A. *Principles of modern heterocyclic chemistry* Nueva York: Benjamin.
- 40 57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds* 1^a ed. Oxford (Oxfordshire); Nueva York: Pergamon Press, 1984. 8 v.
58. Katritzky, Alan R. *Handbook of heterocyclic* 1^a ed Oxford (Oxfordshire); Nueva York: Pergamon Press, 1985.
59. Davies, David I *Aromatic Heterocyclic* Oxford; Nueva York: Oxford University Press, 1991.
- 45 60. Ellis, G. P. *Synthesis of fused* Chichester [Sussex]; Nueva York: Wiley, c1987-c1992. *Chemistry of heterocyclic compounds*; v. 47.

61. Joule, J. A Mills, K. ,Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry, 3ª ed. Londres; Nueva York Chapman & Hall, 1995.
62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W., Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature 1982-1995.
- 5 63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1ª ed. Oxford; Nueva York: Pergamon, 1996. 11 v. in 12 : ill.; 28 cm.
64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart; Nueva York: G. Thieme, 1995.
65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis Londres; San Diego: Academic Press, 1997.
- 10 66. Advances in heterocyclic chemistry. Publicado en Nueva York por Academic Press, comenzando en 1963 hasta el presente.
67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3ª ed. Harlow, Essex: Longman, 1997. 414 p. : ill.; 24 cm.
68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53.
- 15 69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), 50, 1-652.
70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.
71. Norio Miyaura and Akio Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.
72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39, 139.
73. Kamitori, Y. y col. Heterocycles, 1994, 37(1), 153.
- 20 74. Shawali, J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 989.
75. a) Kende, A.S.y col. Org. Photochem. Synth. 1972, 1, 92. b) Hanks, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22, 837.
76. Hulton y col. Synth. Comm. 1979, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. y col. Indian J. Chem. 1978, 16, 1030.
- 25 78. Chemische Berichte 1902, 35, 1545.
79. Chemische Berichte, igual que la referencia anterior, 1911,44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R. Synthesis 1980, vol. 1,52 -53.
81. Ind J. Chem. 1973, 11, 1260.
82. Roomi y col. Can J. Chem. 1970, 48, 1689.
- 30 83. Sorrel, T.N. J. Org. Chem. 1994, 59, 1589.
84. Nitz, T.J. y col. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. y col. J. Chem. Soc. 1946, 953.
86. Nitz, T.J. y col. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
87. Scholkopf y col. Angew. Int. Ed. Engl. 1971, 10(5), 333.
- 35 88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. J. Org. Chem. 1961,26, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1995, 114, 97.
- 40 89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.
90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and

desethylprocainamide. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. J. Org. Chem. 2000, 65, 4740.

91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. Bull Chem. Soc. Jpn. 1967, 40, 244-245.

92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1351-1354.

5 93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparación de derivados de indoloxoacetil piperazina antivíricos, patente de Estados Unidos 6.469.006. Preparación de derivados de indoloxoacetil piperazina antivíricos. Sol. Int. PCT (documento PCT/US00/14359), documento WO 0076521 A1, presentado el 24 de mayo de 2000, publicado el 21 de diciembre de 2000.

10 94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Derivados de azaindol antivíricos. Patente de Estados Unidos 6476034 y Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparación de derivados de azaindol antivíricos. Sol. Int. PCT (documento PCT/US01/02009), documento WO 0162255 A1, presentada el viernes, 19 de enero de 2001, publicada el jueves, 30 de agosto de 2001.

15 95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Composición y actividad antivírica de derivados de piperazina indoloxoacético sustituidos. Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/027.612 presentada el miércoles, 19 de diciembre de 2001, que es una continuación parcial de la solicitud de Estados Unidos Número de Serie 09/888.686 presentada el 25 de junio de 2001 (que corresponde a la Sol. Int. PCT (documento PCT/US01/20300), documento WO 0204440 A1, presentada el martes, 26 de junio de 2001, publicada el jueves, 17 de enero de 2002.

20 96. J. L. Marco, S. T. Ingate y P. M. Chinchon Tetrahedron 1999, 55, 7625-7644.

97. C. Thomas, F. Orecher y P. Gmeiner Synthesis 1998, 1491.

98. M. P. Pavia, S. J. Lobbestael, C. P. Taylor, F. M. Hershenson y D. W. Miskell

25 99. Buckheit, Robert W., Jr. Expert Opinion on Investigational Drugs 2001, 10(8), 1423-1442.

100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. Antiretroviral Therapy 2001, 31-62.

101. E. De clerq Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.

102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.

103. T. W. von Geldern y col. J. Med. Chem 1996, 39, 968.

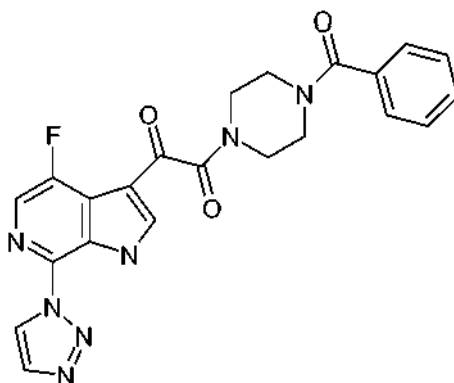
30 104. M. Abdaoui y col. Tetrahedron 2000, 56, 2427.

105. W. J. Spillane y col. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677

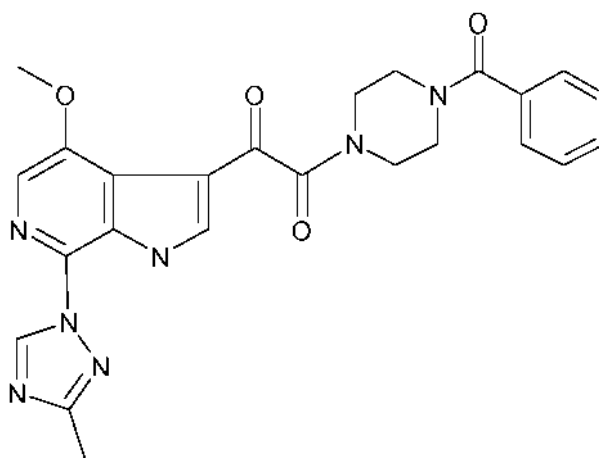
35 106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composición y Actividad Antivírica de Derivados de Piperazina con sustitución de Azaindoloxoacético Sustituidos. Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación parcial de la solicitud de Estados Unidos Número de Serie 10/038.306, presentada el 2 de enero de 2002 (que corresponde con la Sol. Int. PCT (documento PCT/US02/00455), WO 02/062423 A1, presentada el 2 de enero de 2002, publicada el 15 de agosto de 2002.

Sumario de la invención

La invención se refiere al compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



o al compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



- Una realización de la invención es una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la invención, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando se utiliza para el tratamiento de una infección por VIH, dicha formulación puede de forma opcional contener adicionalmente una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antivírico para el SIDA; un agente antiinfeccioso; un agente inmunomodulador e inhibidores de la entrada del VIH.
- Una realización adicional de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mamíferos infectados con un virus, tal como el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, de forma opcional en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

Descripción detallada de la invención

Puesto que los compuestos de la presente invención, pueden poseer centros asimétricos y por tanto aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de la invención además de las mezclas de los mismos.

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

En la presente invención, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, la curación de afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por el VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere solo a ese ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos, que da como resultado el efecto terapéutico, ya sea administradas en combinación, en serie o de forma simultánea. Los términos "tratar, que trata, tratamiento", como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir o mejorar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

La presente invención también está dirigida a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de M/46014-EP-DIV3 de la presente invención pueden administrarse de forma eficaz, en los periodos de preexposición y/o posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antineoplásicos o vacunas, tal como los de la siguiente tabla.

ANTIVÍRICOS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa (TI) no nucleósido)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH de CRS, LGP en positivos para VIH, SIDA
interferón alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación c/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa anómalo inestable al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	retinitis por CMV en infección por VIH- 1, herpes, papilomavirus
Curdlán sulfato	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina para citomegalovirus	MedImmune	retinitis por CMV
Cytovene Ganciclovir	Syntex	retinitis periférica por CMV, por CMV amenazante para la vista
Delaviridine	Pharmacia-Upj ohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)

(continuación)		
<u>ANTIVÍRICOS</u>		
<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos
ddC didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddl didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-S)- ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H- 3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI no nucleósido)
	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simple
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asoc. al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir Nelfinavir	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	infección por CMV en infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Probuco	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS

(continuación) <u>ANTIVÍRICOS</u>		
<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T dideshidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Ribavirina Virazole	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	positivos para VIH asintomáticos, SLA, CRS
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
abacavir succinato (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa
FUZEON (o T-20)	Roche / Trimeris	SIDA por infección por VIH, inhibidor de la fusión vírica

INMUNOMODULADORES

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246.738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con los linfocitos CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación c/TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Granulocitos	Hoechst-Roussel	SIDA
Factor estimulante de colonias de macrófagos	Immunex	SIDA, combinación c/AZT
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	Seropositivo para VIH
Inmunostimulante de la partícula de nucleoproteína del VIH	Rorer	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2	Cetus	SIDA, CRS, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2	Hoffman-LaRoche	
IL-2 interleucina 2 (aldeslucina)	Immunex	
	Chiron	SIDA, aumento de los recuentos de linfocitos CD4

(continuación)		
<u>INMUNOMODULADORES</u>		
<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Inmunoglobulina intravenosa (humano)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
Imutiol, dietil ditio carbamato	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa 2	Schering Plough	sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA
metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos de tripéptido de muramilo	Amgen	SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante CD4r	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos CD4r-IgG	Biogen	SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Hoffman-La Roche	SIDA, CRS
interferón alfa 2a		SIDA con sarcoma de Kaposi, CRS, en combinación c/AZT
T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación c/ interferón gamma

ANTINFECCIOSOS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PPC
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención oral de la candidiasis
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PPC
Pentamidina Isetionato (i.m. e i.v.)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de la PPC
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de la PPC
Pentamidina Isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la PPC
Espiramicina	Diarrhea de Rhone-Poulenc	frente a <i>Cryptosporidium</i>
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PPC
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asoc. a terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asoc. c/SIDA

(continuación)
ANTINFECCIOSOS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con el SIDA
Alimentación entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la invención en el presente documento se pueden utilizar en combinación con otra clase de agentes para el tratamiento del SIDA que se llaman inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pág. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pág. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, n.º. 5, mayo de 2000, págs. 183-194.

Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con antivíricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no se limita al listado en la Tabla anterior, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa del VIH, y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor de la proteasa del VIH preferente es indinavir, que es la sal sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida etanolato y se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5.413.999. En general, indinavir se administra a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de la proteasa del VIH preferente es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres dosis diarias. Los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos preferentes incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferentes incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, de forma opcional, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse de forma separada o en de forma conjunta. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea o posterior a la administración de otro agente (o agentes).

Los procedimientos preparativos y la actividad anti-VIH-1 de los compuestos de la invención se resumen a continuación.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, se usan a lo largo de la descripción de la invención y los ejemplos. Algunas de las abreviaturas usadas son de la siguiente manera:

h	= hora(s)
ta	= temperatura ambiente
mol	= mol(es)
mmol	= milimol(es)
g	= gramo(s)
mg	= miligramo(s)
ml	= mililitro(s)
TFA	= Ácido trifluoroacético
DCE	= 1,2-Dicloroetano
CH ₂ Cl ₂	= Diclorometano
TPAP	= perrutenato de tetrapropilamonio
THF	= Tetrahidrofurano
DEPBT	= 3-(Dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
P-EDC	= 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada por polímero
EDC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
Base de Hunig	= <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
mCPBA	= Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrol-piridina
4-azaindol	= 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
5-azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina
6-azaindol	= 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
7-azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
PMB	= 4-Metoxibencilo
DDQ	= 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf	= Trifluorometanosulfonoxi
NMM	= 4-Metilmorfolina
PIP-COPh	= 1-Benzoilpiperazina
NaHMDS	= Hexametildisilazida sódica
EDAC	= 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TMS	= Trimetilsililo
DCM	= Diclorometano
DCE	= Dicloroetano
MeOH	= Metanol
THF	= Tetrahidrofurano
EtOAc	= Acetato de etilo
LDA	= Diisopropilamida de litio
TMP-Li	= 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
DME	= Dimetoxietano
DIBALH	= Hidruro de diisobutilaluminio
HOBt	= 1-hidroxibenzotriazol
CBZ	= Benciloxicarbonilo
PCC	= Clorocromato de piridinio
Me	= Metilo
Ph	= Fenilo

Química

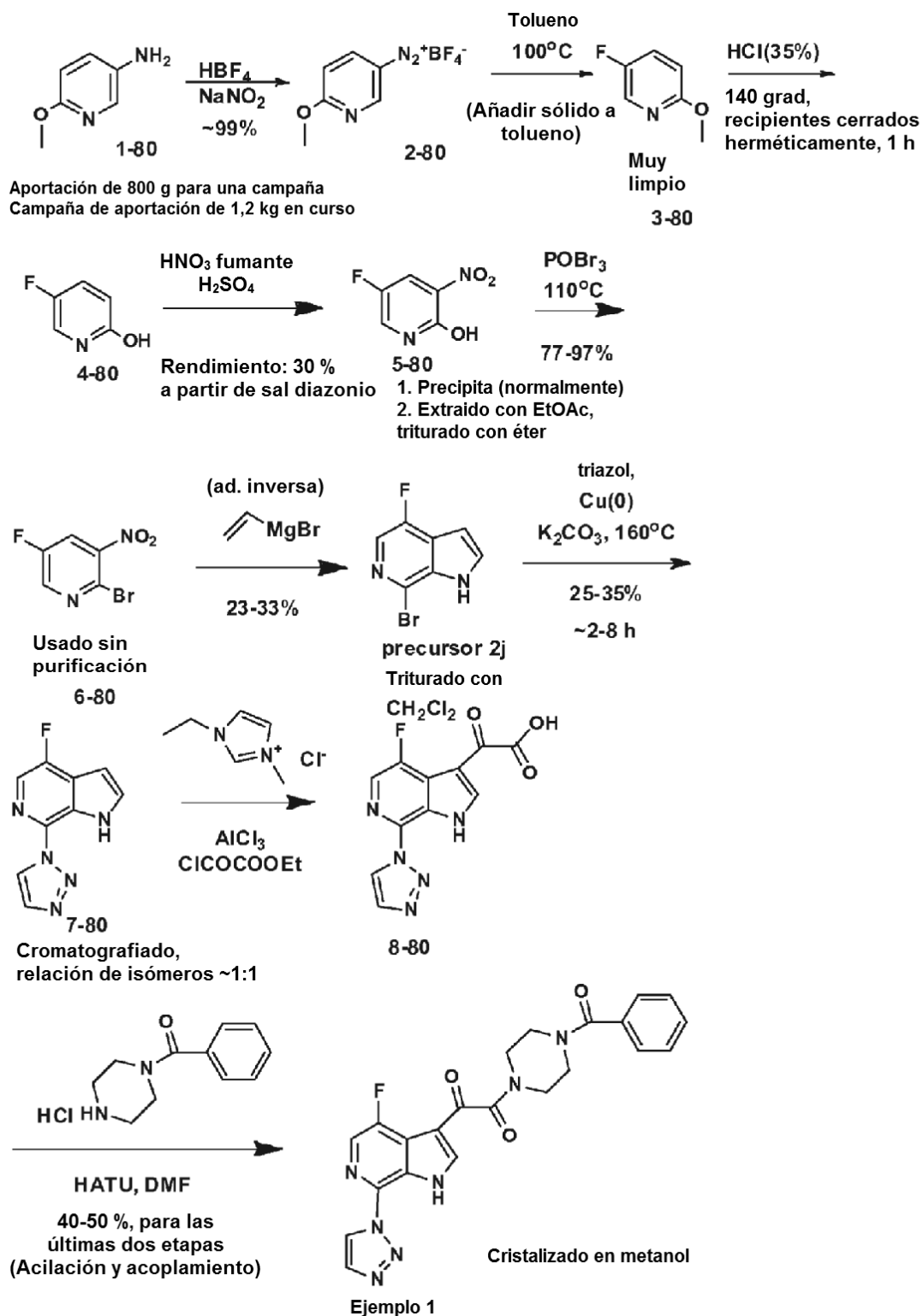
La presente invención comprende compuestos de la invención, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen de o son susceptibles a infección por VIH. Los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

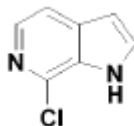
- 5 En el siguiente Esquema 1 se describen procedimientos generales para construir azaindol piperazin diamidas sustituidas de la invención e intermedios útiles para sus síntesis.

El Esquema 1 es un procedimiento preferido para la preparación del Ejemplo 1 de compuesto. La síntesis de 2-hidroxi-3-nitro-5-fluoropiridina **5-80** como se muestra se realizó generalmente mediante los procedimientos de A. Marfat y R.P. Robinson, Patente de Estados Unidos 5.811.432 (columna 25, ejemplo 5) y Nesnow y Heidleberger (J. Heterocyclic Chem. 1973, 10, pág. 779) excepto porque se incorporó una diversidad de mejoras procesales según se indica en la descripción de cada etapa. La 2-hidroxi 5-fluoropiridina **4-80** también está disponible en el mercado. La formación de la sal de tetrafluoroborato de diazonio **2-80** a partir de la 5-amino-2-metoxi piridina **1-80** tuvo lugar con rendimiento esencialmente cuantitativo y se aisló por filtración. La reacción de Schiemann proporcionó bajos rendimientos de la 2-metoxi-fluoropiridina deseada usando las condiciones bibliográficas debido principalmente a una contaminación significativa con 3-fluoro 1-(*N*)-metil piridona y otros subproductos. Sin embargo, la adopción de un procedimiento similar al descrito en Sanchez, J. P.; Rogowski, J. W.; J Heterocicl Chem 1987, 24, 215 para un compuesto relacionado proporcionó rendimientos muy altos de 2-metoxi-5-fluoro piridina **3-80** esencialmente pura pero volátil en forma de una solución en tolueno. En interés de la conveniencia, se consiguió la desmetilación a gran escala usando HCl acuoso en frascos a presión a 140 °C durante 1 h. Antes de calentamiento, la solución de tolueno se agitó con el HCl ac. y después el tolueno se retiró mediante decantación. El procedimiento bibliográfico para realizar esta etapa usando HBr a 100 °C también tuvo éxito a pequeña escala y tuvo la ventaja de evitar el uso de frascos a presión. La nitración de **4-80** según se describe por Marfat proporcionó rendimientos más bajos de los esperados por lo que el procedimiento se modificó ligeramente, usando la directriz de A.G. Burton, P.J.Hallis y A.R. Katritzky (Tetrahedron Letters 1971, 24, 2211-2212) en el control de la regioquímica de nitración de piridonas mediante modulación de la acidez del medio. Los rendimientos químicos de 2-hidroxi-3-nitro-5-fluoro piridina **5-80** se mejoraron significativamente usando el procedimiento descrito en la sección experimental. Ocasionalmente, el producto falló en precipitarse durante el tratamiento y después fueron necesarios esfuerzos considerables para aislar este compuesto altamente soluble en agua de la fase acuosa. Usando exceso neto de POBr₃, el compuesto **5-80** se

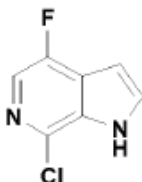
convirtió en 2-bromo-3-nitro-5-fluoro piridina **6** que podría usarse sin purificación adicional en la reacción de formación de azaindol siguiente. La adición de la piridina **6** a bromuro de vinil magnesio en exceso en THF a baja temperatura proporcionó el 4-fluoro-7-bromo-6-azaindol deseado (**precursor 2i**) con rendimientos de hasta el 35 %, siguiendo tratamiento ácido y aislamiento mediante cristalización. Una desventaja de este procedimiento es que el tratamiento es difícil debido a las grandes cantidades de sales formadas como co-productos en la reacción y la baja conversión sin embargo en producto limpio. La reacción también es exotérmica y por tanto requeriría precaución a escalas mayores. A pesar de los rendimientos moderados, como se ha mencionado anteriormente la reacción tiene lugar limpiamente y proporciona el producto puro **precursor 2i** sin cromatografía por lo que se prevé que estudios más detallados de este procedimiento químico podrían dar como resultado mejoras de rendimiento. Un desplazamiento selectivo mediado por cobre /carbonato potásico del grupo 7-bromo mediante 1,2,3-triazol disponible en el mercado proporcionó una mezcla aproximadamente 1:1 de triazoles a partir de la cual se aisló el **7-80** deseado por cromatografía con rendimientos del 25-35 %. También puede usarse cobre-bronce en lugar de polvo de cobre para realizar transformaciones similares. No debe dejarse que esta reacción se sobrecaliente puesto que es posible y se ha observado desplazamiento concomitante del flúor. La acilación sucedió con más eficacia en condiciones que utilizan líquido iónico de cloro aluminato de imidazolio ácido en exceso para proporcionar reactivo de glioxilación altamente activado (K.S. Yeung y col. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5793). La acilación de **7-80** normalmente no llega a finalización y típicamente da como resultado aproximadamente un 75 % de conversión según se midió por CL/EM. Una ventaja de estas condiciones es que la siguiente etapa típica, hidrólisis de éster, tiene lugar *in situ* para proporcionar el ácido deseado **8-80** que se aisló directamente por precipitación durante el tratamiento. Se encontró que el acoplamiento de la piperazin benzamida era más limpio y producía rendimientos mayores del compuesto del **Ejemplo 1** usando el acoplamiento basado en HATU representado que con otros reactivos de acoplamiento convencionales, tales como EDC o DEPBT.

Esquema 1

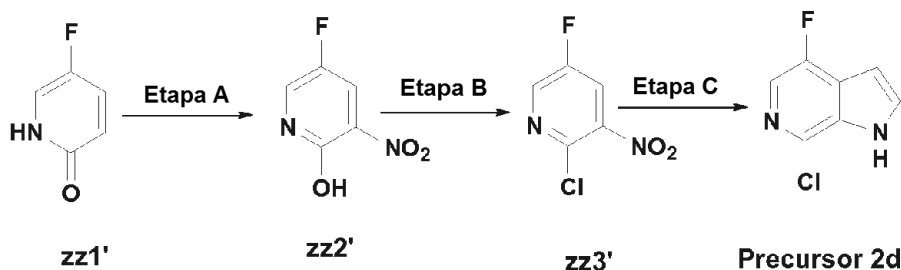


Precursor 2a

Procedimiento típico para preparar azaindol a partir de nitropiridina: Preparación de 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a. Se disolvió 2-cloro-3-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (200 ml). Después de enfriarse la solución a -78 °C, se añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 100 ml). La temperatura de reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 h y después a -20 °C durante 12 h más antes de interrumpirse mediante la adición de una solución acuosa al 20 % de NH₄Cl (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano, 1/10) para proporcionar 1,5 g (31 %) de 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 10,9, 5,45 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 5,54 Hz), 4,89 (s, 1H). EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₇H₆ClN₂: 153,02; encontrado 152,93. Tiempo de retención de HPLC: 0,43 minutos (columna A).

Precursor 2d

El Precursor 2d, 4-fluoro-7-chloro-6-azaindol (anterior), se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



A) HNO₃ fumante, H₂SO₄;

B) POCl₃/DMF, 110 °C;

C) bromuro de vinilmagnesio, THF, -78 °C ~ -20 °C

Debe indicarse que 2-cloro-5-fluoro-3-nitro piridina, zz3', puede prepararse por el procedimiento en ejemplo 5B de la referencia Marfat, A.; y Robinson, R. P.; "Azaoxindole Derivatives" Patente de Estados Unidos 5.811.432 1998. La preparación de más adelante proporciona algunos detalles que mejoran los rendimientos de esta ruta.

En la Etapa A, el compuesto zz1' (1,2 g, 0,01 mol) se disolvió en ácido sulfúrico (2,7 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota ácido nítrico fumante premezclado (1 ml) y ácido sulfúrico a 5-10 °C a la solución del compuesto zz1'. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo (20 g). El precipitado sólido de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 1,01 g del compuesto zz2'.

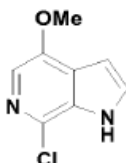
En la Etapa B, el compuesto zz2' (500 mg, 3,16 mmol) se disolvió en oxiclورو de fósforo (1,7 ml, 18,9 mmol) y dimetoxietano a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 110 °C durante 5 horas. Después, el oxiclورو de fósforo en exceso se retiró concentrando la mezcla de reacción al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo (100 %) para proporcionar 176 mg del producto zz3'.

En la Etapa C, el compuesto zz3' (140 mg, 0,79 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de bromuro de vinil magnesio (1,2 mmol, 1,0 M en éter dietílico, 1,2 ml). Después, la mezcla de reacción se mantuvo a -20 °C durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró al

vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice para proporcionar 130 mg de precursor 2d. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 3,05$ Hz). EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClFN}_2$: 171,10; encontrado 171,00. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

- 5 El Precursor 2d, 4-fluoro-7-cloro-6-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Precursor 2a, partiendo de 2-cloro-3-nitro-5-fluoro-piridina, que se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. Los detalles experimentales para esta preparación están contenidos en Wang y col. documento PCT WO 01/62255. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 3,05$ Hz). EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClFN}_2$: 171,10; encontrado 171,00. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

Precursor 2e



10

El Precursor 2e se preparó tanto por el Procedimiento A como el Procedimiento B, más adelante:

15

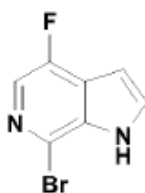
Procedimiento A: Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-6-azaindol (1 g), CuI (0,65 g) y NaOMe (4 ml, 25 % en metanol) en MeOH (16 ml) se calentó a 110 - 120 °C durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH 7. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó usando cromatografía de gel de sílice para dar 0,3 g de 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol, Precursor 2e. EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}$: 183,03; encontrado 183,09. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna B).

20

Procedimiento B: Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-6-azaindol (6 g), CuBr (3,7 g) y NaOMe (30 ml, 5 % en MeOH) se calentó a 110 °C durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a NH_4Cl acuoso saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó usando cromatografía de gel de sílice para dar 1,8 g de 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol, Precursor 2e.

25

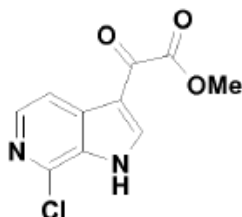
Precursor 2i



El Precursor 2i, 4-fluoro-7-bromo-6-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Precursor 2e, usando POBr_3 en la etapa B en lugar de POCl_3 . EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFN}_2$: 214,96; encontrado 214,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna G).

30

Precursor 3a

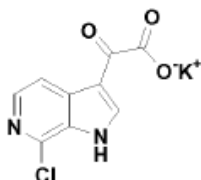


35

Procedimiento típico para acilación de azaindol: Preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo. Se añadió 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a, (0,5 g, 3,3 mmol) a una suspensión de AlCl_3 (2,2 g, 16,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La agitación se continuó a ta durante 10 minutos antes de añadir gota a gota cloroacetato de metilo (2,0 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 8 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa helada de

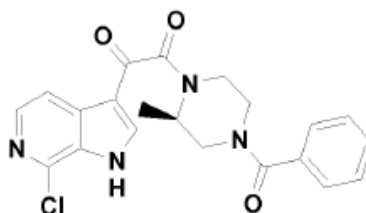
NH₄OAc (10 %, 200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Precursor 3a, (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo: EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₁₀H₈ClN₂O₃: 239,02; encontrado 238,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna A).

5 **Precursor 4a**



10 *Procedimiento típico de hidrólisis de éster:* Preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Precursor 4a. Se disolvieron (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo en bruto, Precursor 3a, y un exceso de K₂CO₃ (2 g) en MeOH (20 ml) y H₂O (20 ml). Después de 8 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 200 mg de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico. EM m/z: se observó el (M+H)⁺ del ácido correspondiente. Calc. para C₉H₆ClN₂O₃: 225,01; encontrado 225,05. Tiempo de retención de HPLC: 0,83 minutos (columna A).

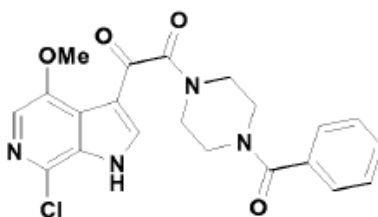
Precursor 5a



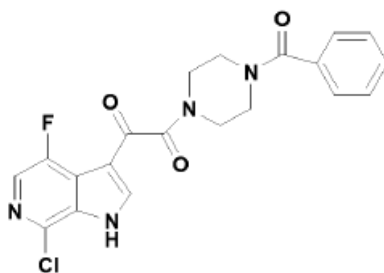
15 *Procedimiento típico para acoplamiento de derivado de piperazina y ácido de azaindol:* Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Precursor 5. Se combinaron 7-cloro-6-azaindol 3-glioxilato potásico, Precursor 4a, (100 mg, 0,44 mmol), 3-(R)-metil-1-benzoylpiperazina (107 mg, 0,44 mol), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (101 mg, 0,44 mol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,5 ml) en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 8 h. Se retiró DMF mediante evaporación a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema preparativo de HPLC automatizada Shimadzu para dar 1-(benzoyl)-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina (70 mg, 39 %). EM m/z: (M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,12; Encontrado 411,06. Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (columna A).

20

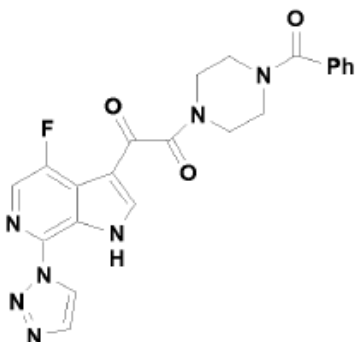
Precursor 5b



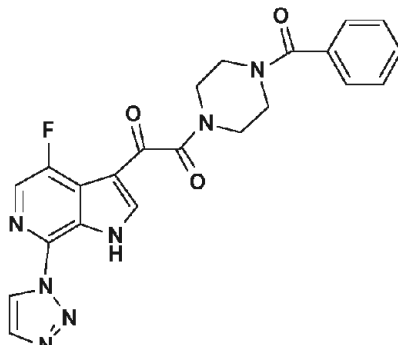
25 El Precursor 5b, 1-benzoyl-4-[(7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Precursor 5a partiendo de (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Precursor 4d y 1-benzoylpiperazina. EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₂₁H₂₀ClN₄O₄: 427,12; encontrado 427,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

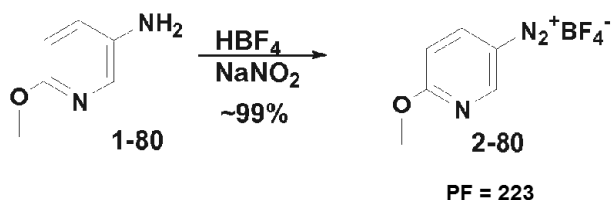
Precursor 5i

La adición del precursor 2d a una solución de tricloruro de aluminio en diclorometano agitando a temperatura ambiente, seguido 30 minutos después de clorometilo u oxalato de cloroetilo (de acuerdo con el procedimiento descrito para el precursor 3a) proporciona tanto el éster metílico como etílico, respectivamente. La hidrólisis con KOH (como en el procedimiento de hidrólisis convencional descrito para el precursor 4a) proporcionó (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico. Después, se hizo reaccionar (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico con 1-benzoyl piperazina en presencia de DEPBT en las condiciones convencionales (como se ha descrito para el precursor 5a) para proporcionar 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina, precursor 5i. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s a, 5H), 3,80-3,50 (m, 8H); CL/EM (EN^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 415 observado; tiempo de retención 1,247 minutos; procedimiento de CL/EM: columna YMC ODS-A C18 S7 3,0 x 50 mm; Inicio % de B = 0, Final % de B = 100, Tiempo de gradiente = 2 minutos; Caudal = 5 ml/min; longitud de onda del detector = 220 nm.

Ejemplo 1

El Ejemplo 1 se preparó a partir del precursor 5i y 1,2,3-triazol siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 11,16 (s a, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,37-8,37 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,43 (s a, 5H); 3,99-3,48 (m, 8H). CL/EM: (EN^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 448. Tr = 1,28 min.

**Ejemplo 1**

Procedimientos experimentales sintéticos para la mejor preparación del Ejemplo 1 (Esquema 80)

Se añadió 5-amino 2 metoxipiridina (50 g, 0,4mol) a una mezcla en agitación de etanol absoluto (280 ml) y HBF₄ (48 % en agua, 172 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvió nitrito sódico (129 g) en agua (52 ml) y se añadió en porciones durante 1 h. La agitación se continuó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (1 l). El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con 500 ml de 50:50 de EtOH/éter y posteriormente varias veces con éter hasta que el producto tuvo un color ligeramente rosáceo. Se mantuvieron 90 g del sólido de color rosa pálido (rendimiento de ~100 %) en un desecador sobre P₂O₅.

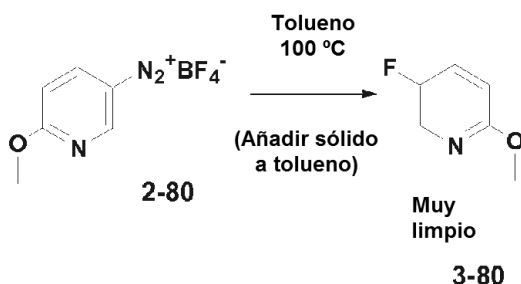
Se siguió el mismo procedimiento para realizar la reacción a gran escala:

(1) (200 g, 1,6 mol); HBF₄ (688 ml); NaNO₂ (116 g); EtOH (1,12 l); H₂O (208 ml)

La reacción se realizó 4 veces (total 800 gramos (1-80)). El producto se secó sobre P₂O₅ durante 48 h. (solo 24 h para el primer lote).

Se obtuvo un total de 1,293 g de (2-80), (rendimiento 91 %).

Ref: J. Heterocyclic Chem., 10, 779, 1973 (para las reacciones anteriores, incluyendo datos analíticos)



La descomposición de la sal de diazonio se efectuó en 3 lotes de:

206 g, 219 g y 231 g usando 1,3 l, 1,4 l y 1,6 l de tolueno anhidro respectivamente.

El tolueno se precalentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C (temperatura interna) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l provisto de un agitador mecánico. El sólido se añadió en porciones sólidas mediante una cucharilla a través de un embudo para polvo que estaba unido a un adaptador con un ligero flujo positivo de nitrógeno hacia el exterior. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre 99-102 °C (ajustada a 100 °C) y se agitó vigorosamente. El tiempo de adición total fue 60 min para los dos lotes más pequeños y 70 min para el último. Después de finalizarse la adición, cada reacción en agitación se calentó a 110 °C durante 1 h. La manta de calentamiento se retiró y se detuvo la agitación. Las reacciones se dejaron reposar durante 2 h (alcanzada temp. ambiente). **Nota de seguridad: La reacción contiene BF₃ por lo que trabajar con la reacción caliente expone a vapores que provocan irritación en la piel a algunas personas. No se observaron incidentes a temperatura ambiente (6 personas diferentes).** El tolueno caliente de la reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 4 l (un aceite de color pardo oscuro y un residuo permanecieron en el matraz). El residuo se lavó con 50 ml de tolueno y se vertieron en los extractos de tolueno originales.

Se añadieron 1,5 l de NaOH 1 N a la fase de tolueno, se extrajeron y se lavaron con ~100 ml de NaCl ac. sat.

Se combinó NaCl con la fase de NaOH, se extrajeron de nuevo con 150 ml de tolueno, se lavaron con 50 ml de NaCl sat.

Se combinaron las fases de tolueno combinadas.

Se añadió 1 l de NaOH 1 N al residuo en el matraz de reacción y se creó un vórtice para disolver tanto residuo como fue posible, después se añadieron 500 ml de Et₂O y se vertieron en el matraz Erlenmeyer.

Se añadieron ~500 ml más de NaOH 1 N al matraz de reacción y se sometieron a vórtice ~500 ml de Et₂O.

Se combinaron los lavados de Et₂O oscuro y NaOH en el matraz Erlenmyer.

La mezcla de Et₂O/NaOH se vertió a través de un embudo para polvo que contenía un lecho de fibra de vidrio para recoger un sólido viscoso de color oscuro. (Se añadieron ~500 ml más de éter al lavado) en un embudo separado de 6 l.

Se extrajo. Se lavó la fase de éter con ~200 ml de H₂O y después con 100 ml de NaCl sat.

Se combinaron todos los lavados con la fase de NaOH ac. original y se extrajeron de nuevo con 500 ml de éter. Se lavó con 100 ml de H₂O y 100 ml de NaCl.

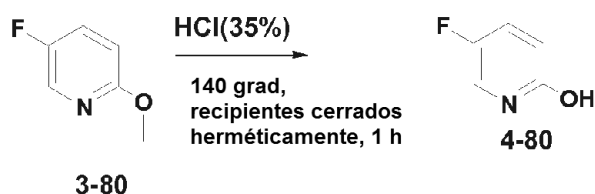
Se combinaron los extractos de éter. Se comprobó por CL/EM que los extractos de tolueno y éter eran producto puro.

El éter se concentró en un rotavapor y el residuo se combinó con los extractos de tolueno para hacer una solución homogénea que se llevó a la siguiente etapa según estaba.

Las otras dos reacciones se combinaron y se sometieron a tratamiento de la misma manera.

Se comprobaron todas las fases acuosas por CL/EM = ningún producto.

Ref: J. Heterocyclic Chem., 10, 779, 1973 (para las reacciones anteriores, incluyendo datos analíticos)

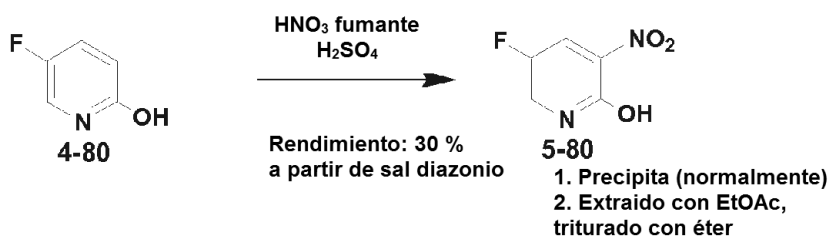


Se puso un total de 4,6 l de solución de tolueno que contenía **3-80** en varios tubos cerrados herméticamente y se trataron con 900 ml de HCl al 35 % a 145 °C durante 2 h. La CL/EM no mostró ningún material de partida, únicamente 4. La solución de tolueno se decantó y se descartó. La fase acuosa se lavó con EtOAc y se concentró para retirar los volátiles para proporcionar un sólido de color pardo que contenía la fluoro-hidroxipiridina **4-80** deseada.

Se recogió un total de 244 g de este sólido y se llevó a la siguiente etapa según estaba (no estaba completamente seco).

Nota: Los inventores realizaron posteriormente esto decantando la fase de tolueno en primer lugar antes de calentamiento a volúmenes reducidos. La misma reacción se realizó usando HBr (48 % en H₂O) a 100 °C durante 6 h con un resultado similar al procedimiento bibliográfico con un rendimiento del 49 %.

Ref: J. Heterocyclic Chem., 10, 779, 1973 (para las reacciones anteriores, incluyendo datos analíticos)



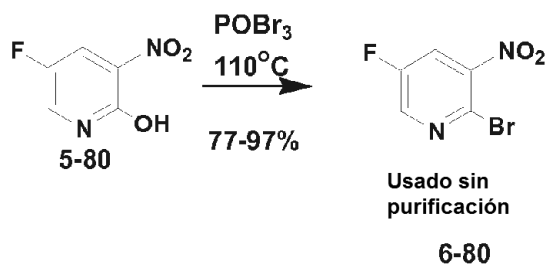
El sólido de antes que contenía (4-80) se dividió en 4 lotes y se trató con H₂SO₄ y HNO₃ fumante como se muestra más adelante. Las cantidades usadas fueron:

	lote 1	lote 2	lote 3	lote 4
(1)	25 g	54 g	75 g	90 g
HNO ₃ fumante	20,8 ml	45 ml	62,4 ml	75 ml
H ₂ SO ₄ -(para adición)	5,6 ml+	12 ml+	16,8 ml+	20 ml+
(para sol)	56 ml	120 ml	168 ml	200 ml

El compuesto **4-80** se disolvió en ácido sulfúrico (las cantidades más grandes indicadas anteriormente) a ta y después se calentó a 65 °C. Se añadió gota a gota una solución preformada de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico (la cantidad más pequeña indicada anteriormente). La temperatura se mantuvo entre 65 °C y 80 °C (la reacción es exotérmica y aunque el baño está a 65 °C, la temperatura sube, normalmente 75, algunas veces 80 °C). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en un matraz que contenía hielo (20 g de hielo/g de compuesto, sucedió desprendimiento de gas). Un sólido precipitó y se recogió por filtración (la RMN ¹H mostró **4-80** y algo más (descartado)).

- 5 La fase acuosa se extrajo con AcOEt varias veces (3-5) y se concentró en un rotavapor al vacío para proporcionar un sólido, que se trituro con éter para proporcionar **5-80** en forma de un sólido de color amarillo claro. Se recogió un total de 117 g del producto deseado en el primer cultivo (rendimiento del 27 % de sal de diazonio). Una porción no cristalizó: este aceite se trituro con MeOH y Et₂O para proporcionar 3,6 g de **5-80**; otra precipitación del licor madre proporcionó 6,23 g más del producto deseado **5-80**
- 10 Total: 117,0+3,6+6,23 = 126,83. 30,4 %). Rendimiento en 3 etapas (descomposición de sal de diazonio; desprotección y nitración).
- 15 Datos analíticos del ordenador portátil: 53877-115: RMN ¹H (δ, MeOD): 8,56-8,27 (dd, J = 7,5, 3,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,3 Hz, 1H); CL/EM (M+1)⁺= 158,9; tr = 0,15 min.

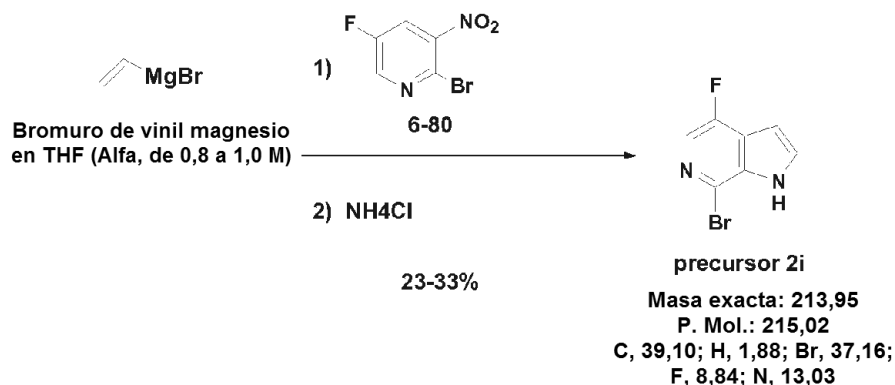
Nota: Una porción de esta solución ácida acuosa se recogió y se neutralizó con Na₂CO₃ hasta que se detuvo la efervescencia y después se extrajo con AcOEt. Se obtuvo un producto diferente. Ningún producto deseado en estos extractos.



- Un total de 117 g de **5-80** se dividió en 4 lotes de 30 g x 3 y 27 g x 1 y se trató con POBr₃ (3 equiv.; 163 g x 3 y 155 g x 1) y se añadió cuidadosamente una cantidad catalítica de DMF (15 ml) a ta (desprendimiento de gas de DMF). Después de 5 min a temperatura ambiente, las soluciones se calentaron a 110 °C durante 3 h. La CL/EM mostró que el material de partida se había consumido. Las mezclas de reacción se dejaron enfriar a ta. Los matraces de reacción se pusieron en un baño de hielo; y después se añadió muy lentamente y cuidadosamente en porciones hielo en el matraz, el desprendimiento de gas se debió a formación de HBr; el líquido y el sólido de color negro que se formaron se vertieron en un vaso de precipitados con hielo. Se añadió EtOAc y después la mezcla se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturado; H₂O y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El producto se secó en la bomba durante una noche para proporcionar 123 g de **6-80** en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 77 %).

Nota: La reacción se completa en 1 h.

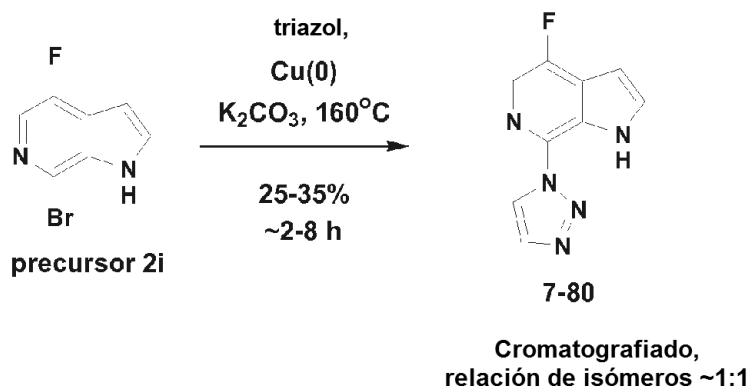
RMN ¹H (δ, CDCl₃): 8,52 (m, 1H), 7,93 (m, 1H).



Se enfriaron 800 ml de bromuro de vinil magnesio (1 M en THF, Aldrich) por debajo de -60 °C con agitación vigorosa en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota 2-bromo-5-fluoro-3-nitro piridina (43,3 g, 0,196 mol) en 200 ml de THF mediante un embudo de adición, a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de -60 °C. Esto llevó ~1,25 h. La mezcla de reacción se calentó a entre -40 y -50 °C y se agitó durante 1 h más. Después se añadió lenta y cuidadosamente 1 l de NH₄Cl acuoso saturado. Al principio, se produjo formación de espuma y había presente un sólido considerable, pero este se disolvió esencialmente según se completaba la adición y el material se calentó a ta. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ~50 g de un sólido gomoso de color negro. La HPLC indicó un 57-58 % de producto. A esto se le añadió CH₂Cl₂ y el sólido se recogió por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ para proporcionar 12,5 g de producto en forma de un sólido de color pardo. La reacción se repitió a exactamente la misma escala y se sometió a tratamiento de la misma manera. De la trituración de CH₂Cl₂ se obtuvieron 12,4 g del **Precursor 2i** (~97 % puro según HPLC). El producto en bruto se recuperó y se dejó reposar en diclorometano. Al reposar se separaron 3,6 g de producto adicionales y se recuperaron por filtración.

Rendimiento total = 29,5 g (35 %).

RMN ¹H (δ, CDCl₃): 8,69 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 1 H), 6,77 (m, 1H); CL/EM (M+1)⁺ = 216. - 217,9; tr = 1,43 min.

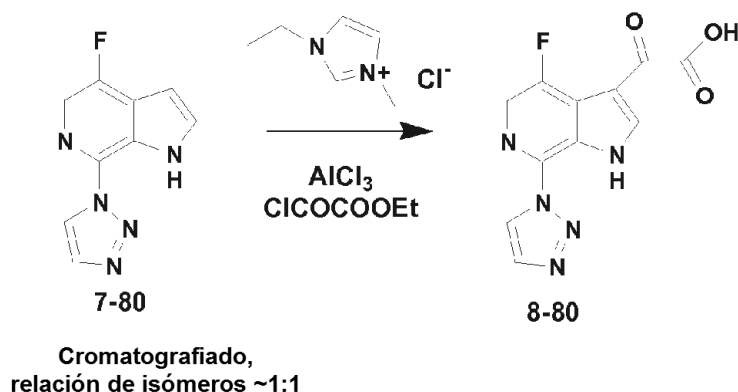


La reacción se realizó en un matraz de 250 ml (se produce formación de espuma al calentarse y es más conveniente el matraz de gran tamaño). Una mezcla del **precursor 2i** (3 g, 13,95 mmol), 1,2,3-triazol (15 g, 217,6 mmol, 15 equiv.), K₂CO₃ (1,9 g, 13,95 mmol, 1 equiv.) y Cu(0) (0,9 g, 13,9 mmol, 1 equiv.) se calentó a 160 °C durante 7 h (de ta a 160 °C un total de 7 h) en una atmósfera de N₂ (dependiendo del lote de Cu(0), el tiempo de reacción puede variar de 2 h a 7 h). La mezcla resultante se diluyó con MeOH, se filtró a través de un papel de filtro (para retirar el cobre). Se lavó con MeOH (20 ml) y agua (30 ml).

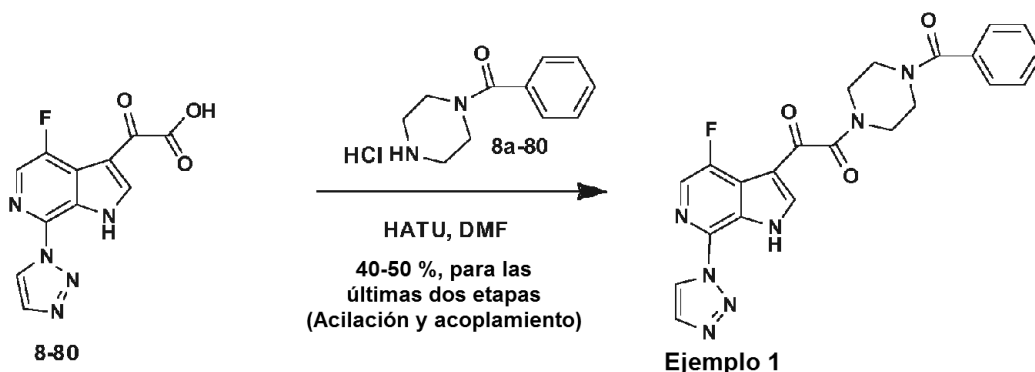
El filtrado se concentró (disolvente retirado en rotavapor) y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se cristalizó **7-80** (750 mg) en el metanol en forma de un sólido de color blanco y se recogió por filtración. (Un volumen de gradiente lento, gel de sílice hex /AcOEt (0→18 %), de los líquidos madre proporciona normalmente un 5-10 % más de **7-80**).

RMN ¹H (δ, CDCl₃): 10,47 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,78 (m, 1H); CLEM (M+1)⁺

= 204; tr = 1,29 min.



Se puso cloruro de etil metilimidazolio (4,3 g, 29,6 mmol, 3 equiv.) en un matraz de 250 ml. Se añadió en una porción AlCl_3 (11,8 g, 88,6 mmol, 9 equiv.) en el matraz. Se formó una suspensión líquida (quedó un poco de AlCl_3 en forma de un sólido). Después de agitar durante 5-10 min, se añadió en una porción el compuesto (1) (2,0 g, 9,85 mmol), seguido de adición lenta (mediante una jeringa) de cloroacetalato de etilo (3,3 ml, 29,6 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La CLEM indicó compuesto **8-80**: compuesto **7-80** = 6:2. (El Compuesto I tiene una absorción fuerte de UV). La reacción se interrumpió añadiendo cuidadosamente agua helada (~75 ml) a 0 °C. En este punto precipitó un sólido de color amarillo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua, MeOH y acetato de etilo (para retirar el MP sin reaccionar) y el sólido se secó al aire. (Pureza de CLEM 70 % ~ 80 %). Se obtuvieron 2 g de sólido que contenía **8-80** y se recogieron para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (M+1)⁺ = 276; ta = 0,97 min.



Una mezcla del compuesto **8-80** (4,9 g, 17,8 mmol) y clorhidrato de N-benzoylpiperazina **8a-80** (sal de HCl; 6,0g, 26,7 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó a TA durante una noche (16 h). Se formó una suspensión. Se añadieron 20 ml más de DMF en la suspensión. Después, se añadió HATU (12,2 g, 26,7 mmol, 1,5 equiv.), seguido de DMAP (4,3 g, 35,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La CLEM indicó que el material de partida **8-80** se había convertido por completo en el ejemplo de producto 1. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. El filtrado se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y el sólido se recogió por filtración. Los sólidos se combinaron y se lavaron con agua, MeOH y EtOAc. Después, el sólido se secó al aire. La CLEM y la HPLC mostraron BMS-585248, >99 % puro. El producto sólido se purificó adicionalmente mediante precipitación y cristalización en CH_3OH al 5~10 %/ CHCl_3 .

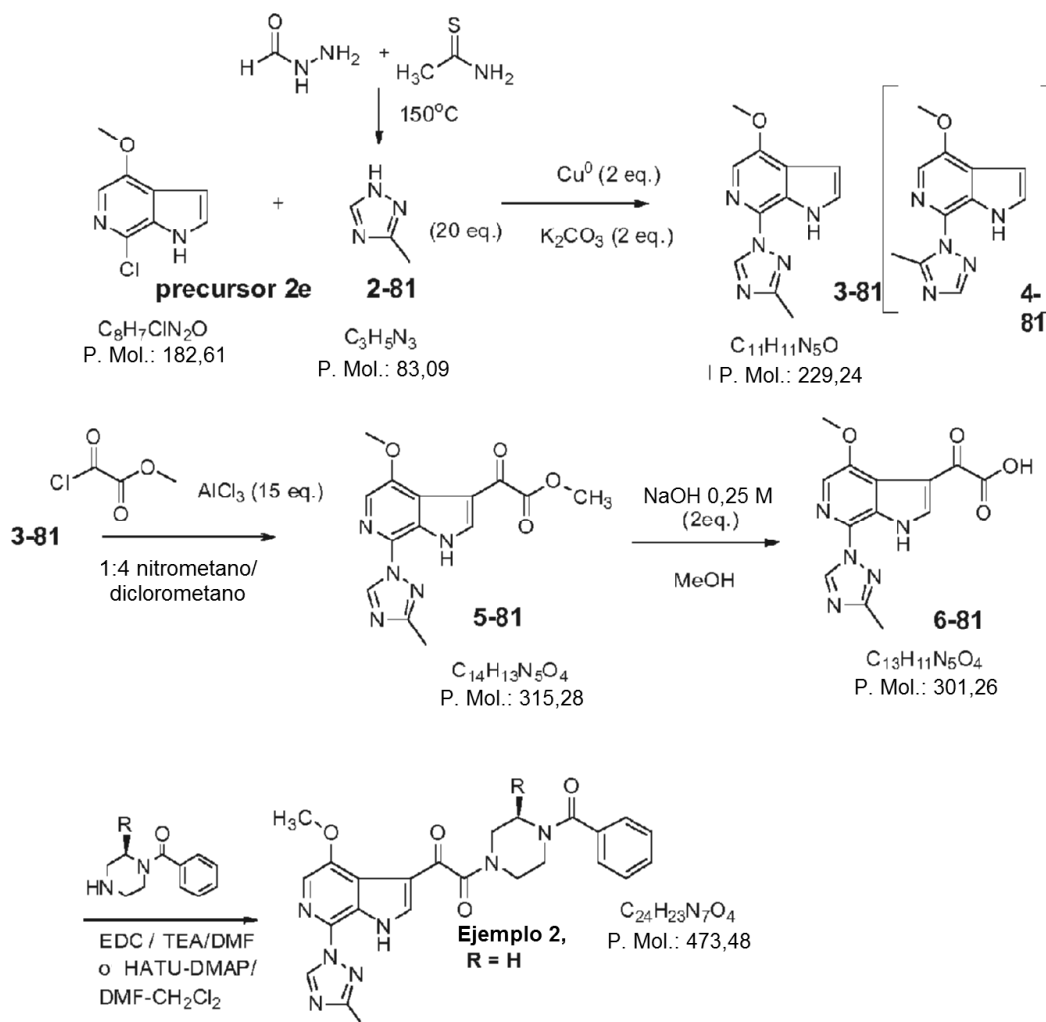
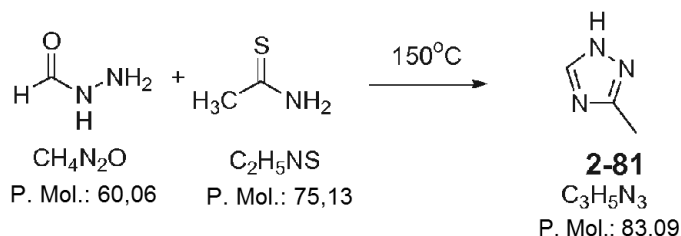
Purificación del Ejemplo 1

El compuesto del Ejemplo 1 en bruto obtenido de la manera anterior (15,3 g) se disolvió en MeOH al 10 %/ CHCl_3 (600 ml). Se formó una suspensión de color pardo claro, se filtró a través de un papel de filtro y se lavó dos veces con MeOH. El sólido de color parduzco se descartó (~1,2 g). El Ejemplo 1 se cristalizó en el filtrado, el sólido se recogió por filtración y el sólido de color blanco se secó al aire. El filtrado se usó para repetir la cristalización varias veces. El sólido obtenido de cada filtración se analizó por HPLC. Todas las fracciones puras se combinaron. Las fracciones no tan puras se sometieron de nuevo a cristalización con MeOH y CHCl_3 . Se obtuvo un total de 12,7 g del Ejemplo 1 de la recristalización y precipitación. Las aguas madre se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice (EtOAc, después $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (0-2 %)) para proporcionar 506 mg de producto) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (d, DMSO) 13,1 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (s a, 5H), 3,7 (s a, 4H), 3,5 (s a, 4H); EM m/z 448 (MH). Anal: Cal. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}_3$; C 59,05, H 4,05, N 21,91, F 4,24. Encontrado; C 57,28, H 4,14, N 21,22; F 4,07 %.

El Esquema 2 es un procedimiento preferido para la preparación del Ejemplo 2 de compuesto.

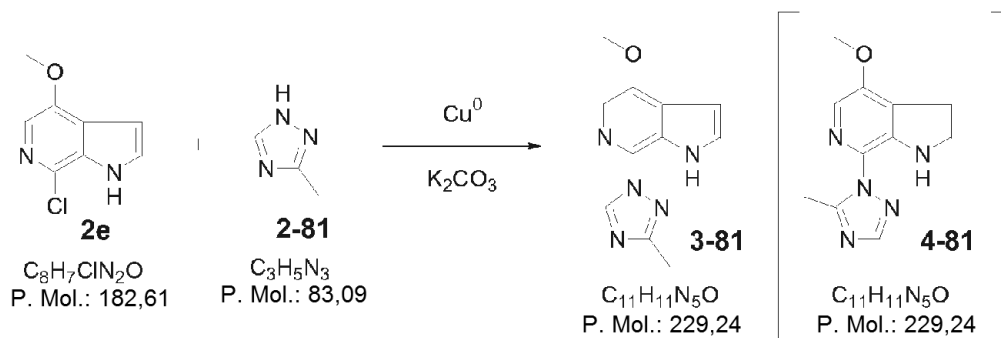
5

Esquema 2**Preparación de 3-metil-1,2,4-triazol (2-81)**

Procedimiento: Una mezcla sólida de hidrazida fórmica (68 g, 1,13 mol) y tioacetamida (85 g, 1,13 mol) en un MFR de 500 ml se calentó con agitación a 150 °C (temp. del baño de aceite) durante 1,5 h con una corriente suave de nitrógeno, retirando el H_2S y el agua (recogidos aproximadamente 18 ml de líquido) formados durante la reacción. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida, recogiendo 60,3 g (0,726 mol, R. 63,3 %) del compuesto del título a 102 °C/46,66-133,32 Pa (0,35-1 mmHg) en forma de un sólido de color blanco después de retirar un precursor líquido. : RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 2,51 (3H, s, 3-Me), 8,03 (1H, s, 5-H), 9,5 (1H, a, NH); Fr de TLC (MeOH al 10 %/ CH_2Cl_2) = 0,3 (carbonización de fosfomolibdato, punto blanco).

Referencia: Vanek, T.; Velkova, V.; Gut, Jiri *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1985**, 49, 2492.

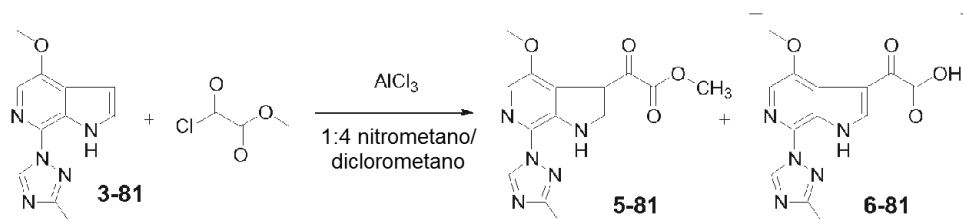
Preparación de 3-81



Procedimiento: Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol, **precursor 2e** (9,1 g, 50 mmol; *secado al vacío*), carbonato potásico (13,8 g, 100 mmol, 2 equiv.), polvo de cobre (6,35 g, 100 mmol, 2 equiv.) y 3-metil-1,2,4-triazol (83 g, 1,0 mol, 20 equiv.). La mezcla sólida se calentó para fusión a 170-175 °C (temperatura de baño de aceite externo) en una corriente suave de nitrógeno anhidro durante 12 h, momento en el que el análisis de HPLC indicó que la cantidad del pico para el material de partida se hacía un 5-30 % y el pico de producto deseado se hacía aproximadamente un 45 %, haciendo el pico de subproducto isomérico un 15 %. Según se enfriaba la mezcla de reacción, se añadió lentamente MeOH (150 ml) a la mezcla caliente en agitación. Una vez enfriado, el material insoluble (polvo de cobre) se filtró a través de una capa de Celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró al vacío a una pasta espesa, que se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos de EtOAc se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para obtener aproximadamente 8 g de residuo en bruto, que se cristalizaron disolviendo en CH_3CN caliente (50 ml), seguido de disolución con agua (100 ml) y refrigeración a 0 °C para recoger 1,45 g (12,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se purificó mediante gel de sílice de fase inversa C-18 (YMC ODS-A 75 μm) eluyendo con CH_3CN al 15-30 %/ H_2O . Las fracciones apropiadas se combinaron y la solución acuosa, después de retirada de CH_3CN mediante un rotavapor, se liofilizó para dar 1,15 g más del compuesto del título **3-81**. La fase acuosa en bruto se extrajo adicionalmente con EtOAc varias veces. Los extractos de acetato de etilo se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se cristalizaron en MeOH para dar 200 mg más del compuesto del título **3-81**. El rendimiento total: 2,8 g (12,2 mmol, R. 24,5 %); EM m/z 230 (MH), HRMS (IEN) m/z calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}$ (M+H), 230,1042, encontrado 230,1038 (Δ -1,7 ppm); RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 2,54 (3H, s, CH_3), 4,05 (3H, s, OCH_3), 6,73 (1H, s, H-3), 7,40 (1H, s, H-2), 7,56 (1H, s, H-5), 9,15 (1H, s, triazol-H-5); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,7 MHz) δ ppm 14,2 (triazol-Me), 56,3 (OMe), 100,5 (C-3), 116,9 (C-5), 123,5, 127,2, 127,5 (C-2), 129,5 (C-7), 141,2 (C-5'), 149,5 (C-4), 161,8 (C-3'); Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$: C 57,63, H 4,83, N 30,55, encontrado C 57,37, H 4,64, N 30,68.

La estructura se confirmó mediante análisis cristalográfico de rayos X sencillo usando cristales obtenidos de las fracciones de la columna C-18. Una porción de las fracciones de columna C-18 que contenía una mezcla del análogo de 3-metil-1,2,4-triazolilo deseado **3-81** y análogo de 5-metil-1,2,4-triazolilo isomérico **4-81** se purificó adicionalmente mediante columna de fase inversa C-18 eluyendo con CH_3CN al 8-10 %/ H_2O . Las fracciones apropiadas se extrajeron con CH_2Cl_2 y la evaporación lenta del disolvente dio material cristalino del 7-(5-metil-1,2,4-triazolil)-4-metoxi-6-azaindol isomérico (**4-81**): EM m/z 230 (MH), RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 3,05 (3H, s, CH_3), 4,07 (3H, s, OCH_3), 6,74 (1H, c, J = 2,4, H-2), 7,37 (1H, t, J = 2,4, H-3), 7,65 (1H, s, H-5), 8,07 (1H, s, triazol-H-3). La estructura se confirmó por análisis cristalográfico de rayos X sencillo.

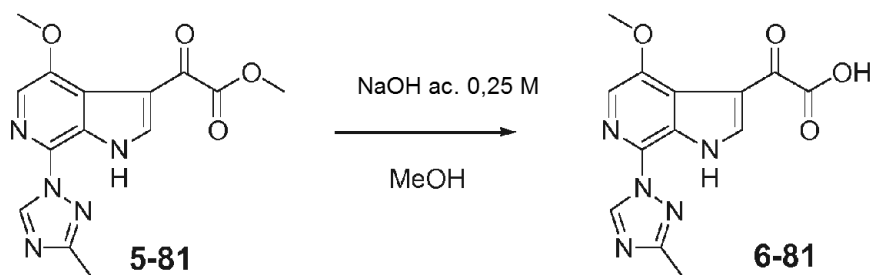
Preparación de 5-81



Procedimiento: Se disolvió AlCl_3 (40 g, 0,3 mol, 15 equiv.) en una solución de CH_2Cl_2 (100 ml) y nitrometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se le añadió el compuesto **3-81** (4,58 g, 0,02 mol) con agitación y en una atmósfera de N_2 , seguido de cloroacetato de metilo (9,8 g, 0,08 mol, 4 equiv.). La mezcla se agitó en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se añadió gota a gota a una solución fría y

5

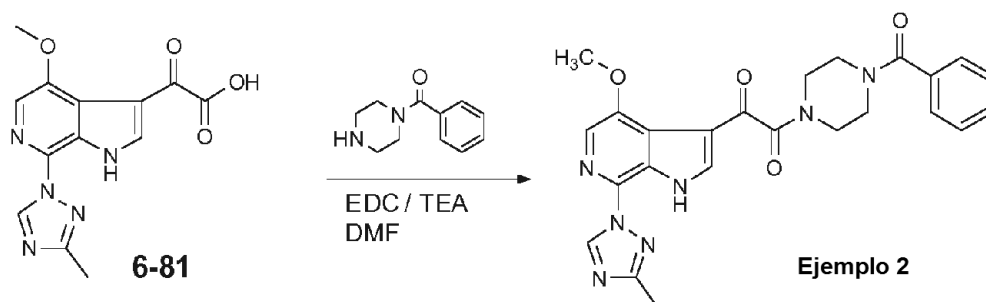
Preparación de 6-81



10

20

Preparación del Ejemplo 2

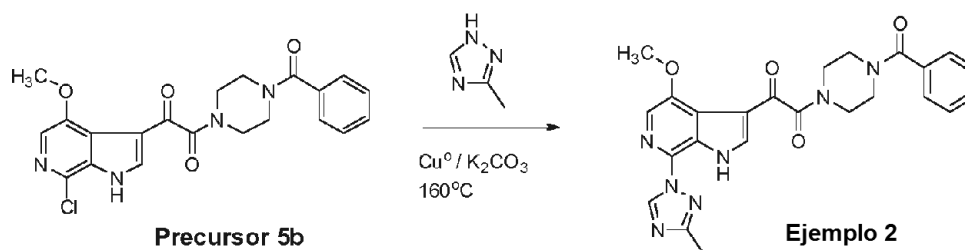


35

extrajo con CH_2Cl_2 (x 2). Los extractos de CH_2Cl_2 se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar una goma, que se trituró con Et_2O para obtener un sólido. Este sólido se suspendió y se trituró con MeOH para obtener 400 mg del compuesto del título, **Ejemplo 2**, en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento total: 3,2 g (6,8 mmol, R. 68 %): EM m/z 474 (MH); HRMS (IEN) m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_4$ (M+H) 474,1890, encontrado 474,1884 (Δ -1,2 ppm); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (3H, s, solapado con picos de DMSO), 3,43 (4H, a, CH_2N), 3,68 (4H, a, CH_2N), 3,99 (3H, s, CH_3O), 7,46 (5H, s a, Ar-Hs), 7,88 (1H, s, indolo-H-5), 8,25 (1H, s, indolo-H-2), 9,25 (1H, s, triazol-H-5), 12,40 (1H, s, NH); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm 13,78, 40,58, 45,11, 56,78, 114,11, 120,95, 122,71, 123,60, 126,98, 128,34, 129,6, 135,43, 138,52, 142,10, 149,15, 161,29, 166,17, 169,22, 185,42; UV (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 233,6 nm (ϵ 3,43 x 10^4), 314,9 nm (ϵ 1,73 x 10^4); Anal: Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$; C 60,42, H 4,94, N 20,55, Encontrado; C 60,42, H 5,03, N 20,65; KF (H_2O) 0,75 %.

Esta reacción también puede realizarse mediante el uso de HATU y DMAP para proporcionar un rendimiento más consistente del compuesto del título: A una suspensión del ácido **6-81** (15,6 mmol) y HATU [hexafluorofosfonato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] (8,90 g, 23,4 mmol; 1,5 equiv.) en DMF (60 ml) y CH_2Cl_2 (60 ml) se le añadió una mezcla de DMAP (5,72 g, 46,8 mmol, 3 equiv.) y clorhidrato de benzoilpiperazina (5,30 g, 23,4 mmol; 1,5 equiv.) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar CH_2Cl_2 y la mayoría de la DMF, y a la solución residual se le añadió agua con agitación y ultrasonidos. Los precipitados formados se recogieron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener 5,38 g (11,4 mmol, R. 72,8 %) del compuesto del título, **Ejemplo 2**, en forma de un sólido de color blanquecino: HPLC >95 % (AP, UV a 254 nm).

Preparación alternativa del Ejemplo 2



Una mezcla del compuesto **precursor 5b** (150 mg, 0,35 mmol), 3-metil-1,2,4-triazol (581 mg, 7 mmol; 20 equiv.; preparado mediante el procedimiento descrito en Coll. Czech. Chem. Comm. 1985, 49, 2492), polvo de cobre (45 mg, 0,7 mmol; 2 equiv.), carbonato potásico (97 mg, 0,7 mmol; 2 equiv.) se lavó abundantemente con nitrógeno anhidro y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 11 h. Después de la refrigeración, a la mezcla se le añadió MeOH y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante una columna de fase inversa C-18 (Sistema Prep., eluyendo con MeOH-agua que contenía TFA al 0,1 %) para obtener 19 mg (0,040 mmol, R. 11 %) del compuesto del título, **Ejemplo 2**, en forma de un polvo amorfo (sal de TFA): EM m/e 474 (MH); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (3H, s, solapado con picos de DMSO), 3,44 (4H, a, CH_2N), 3,68 (4H, a, CH_2N), 4,00 (3H, s, CH_3O), 7,46 (5H, s a, Ar-Hs), 7,89 (1H, s), 8,25 (1H, s), 9,24 (1H, s), 12,41 (1H, s, NH).

Biología

- "μM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- "μl" significa microlitro;
- "mg" significa miligramo;

Los materiales y procedimientos experimentales utilizados para obtener los resultados informados se describen a continuación.

Células:

- Producción de virus-Línea celular de riñón embrionario humano, 293, propagada en medio Eagle modificado por Dulbecco (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contiene suero fetal bovino al 10 % (SFB, Sigma, St. Louis, MO).
- Infección vírica-La línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa los receptores CD4 y CCR5 del VIH-1, se propagó en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contiene suero fetal bovino al 10 % (SFB, Sigma, St. Louis, MO), complementado con Geneticina 0,2 mg/ml (Life Technologies, Gaithersburg, MD) y Zeocina 0,4 mg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA).

El virus indicador infeccioso de único ciclo vírico se produjo cotransfectando células 293 de riñón embrionario humano con un vector de expresión de ADN de la envoltura del VIH y un ADNc provírico que contenía una mutación de delección de la envoltura, y el gen indicador de la luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1

(Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron utilizando el reactivo lipofectAMINE PLUS como describe el fabricante (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Experimento

- 5 1. Se añadió el compuesto a las células HeLa CD4 CCR5 sembradas en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 5×10^4 células por pocillo, en 100 μ l de medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero fetal bovino al 10 % a una concentración de $<20 \mu\text{M}$.
2. Después se añadieron a las células sembradas en placas 100 μ l de virus indicador infeccioso de único ciclo en medio Eagle modificado por Dulbecco y compuesto, a una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 μ l por pocillo y una concentración de compuesto final de $<10 \mu\text{M}$.
- 10 3. Las muestras se recogieron 72 h después de la infección.
4. La infección vírica se controló midiendo la expresión de luciferasa a partir del ADN vírico en las células infectadas, utilizando un kit de ensayo de gen informador luciferasa (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). Los sobrenadantes de las células infectadas se retiraron y se añadieron 50 μ l de medio Eagle modificado por Dulbecco (sin rojo fenol) y 50 μ l de reactivo de ensayo de luciferasa reconstituido como describe el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN) por pocillo. La actividad luciferasa se cuantificó después midiendo luminiscencia utilizando un contador de centelleo microbeta Wallac.
- 15 5. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto, como un porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia del compuesto, y sustrayendo de 100 tal valor determinado.
- 20 6. Una CE_{50} proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos de la presente invención. La concentración eficaz para la inhibición del cincuenta por ciento (CE_{50}) se calculó con el programa informático de ajuste de curva Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones distintas, utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE_{50} para los compuestos se muestran en las Tablas 2-4. La Tabla 1 son las claves para los datos en las Tablas 2-4.
- 25

Los ensayos de citotoxicidad se realizaron con la misma metodología que utiliza HeLa, bien conocida en la técnica. Este procedimiento se ha descrito en la bibliografía (S Weislow, R Kiser, DL Fine, J Bader, RH Shoemaker y MR Boyd: New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity. Journal of the National Cancer Institute. 81(8):577-586, 1989).

- 30 Las células se incubaron en presencia de fármaco durante seis días, después de lo cual se midió la viabilidad celular utilizando un ensayo de reducción de colorante (MTT) y se determinó como una CC_{50} . Este ensayo mide la actividad de reducción intracelular presente en células que respiran activamente.

Resultados

Tabla 1. Claves para los datos biológicos para las CE_{50}

Compuestos*	Compuestos	Compuestos con	Compuestos con
$\text{CE}_{50} >5 \mu\text{M}$	$\text{CE}_{50} >1 \mu\text{M}$ pero $<5 \mu\text{M}$	$\text{CE}_{50} >50 \text{ nM}$ pero no analizado aún a concentraciones mayores	$\text{CE}_{50} <1 \mu\text{M}$
Grupo C	Grupo B	Grupo A'	Grupo A

- 35 Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 pertenecen al Grupo A.

Estudios de estabilidad metabólica de los compuestos en microsomas de hígado. La estabilidad metabólica de los compuestos se investigó en microsomas de hígado agrupados de seres humanos. Los microsomas de hígado humano se obtuvieron de BD Gentest (Lote n.º 16, Woburn, MA), con una concentración de proteína de 20 mg/ml y una concentración total de citocromo P450 (CYP) de 0,55 nmol/mg de proteína.

- 40 Se preparó una solución madre de fármaco en acetonitrilo a 1 mM. Se añadió una alícuota de la solución madre a los medios de incubación para proporcionar una concentración final de 3 μM del fármaco, y la concentración de acetonitrilo no excedió el 1 % en la incubación. Los medios de incubación consistían en tampón de fosfato de potasio (0,1 M, pH 7,4), microsomas de hígado (concentración final 0,9 mg/ml), cloruro de magnesio (0,033 mM) y un sistema regenerador de NADPH. Los cofactores del sistema regenerador de NADPH consistían en NADPH (concentración final 0,425 mg/ml), glucosa-6-fosfato (concentración final 0,512 mg/ml) y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (concentración final 0,6 unidades/ml). Los compuestos de ensayo se preincubaron en los medios durante 2 min. La reacción se inició mediante la adición de los cofactores. La incubación se llevó a cabo a 37 °C
- 45

durante 10 min. La reacción se finalizó extrayendo una alícuota de 100 µl de la incubación y añadiendo 200 µl de acetonitrilo que contenía un compuesto de referencia como un patrón analítico externo. Después de someter a agitación vortical y centrifugación, se analizó mediante LC/MS una alícuota a 10 µl del sobrenadante.

- 5 Se pueden utilizar reglas generales para categorizar las sustancias de ensayo como compuestos eliminados de forma baja, intermedia o alta.

Tasa (nmol/min/mg)	Estimación de la eliminación
0 - 0,100	Baja
0,101 - 0,200	Intermedia
0,201 - 0,300	Alta

Estudios de farmacocinética en rata:

Para los estudios de farmacocinética de i.v. y v.o. en ratas de los compuestos, el compuesto se disolvió en PEG-400/etanol (90/10) como una solución.

- 10 **Rata.** Se utilizaron ratas Sprague-Dawley Macho (300-350 g, Hilltop Lab Animals, Inc., Scottdale, PA) con cánulas implantadas en la vena yugular. En los estudios de farmacocinética de v.o. las ratas se dejaron en ayunas durante una noche. Se recogieron muestras de sangre de 0,3 ml de la vena yugular en tubos microtainer que contenían EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), y se centrifugó para separar el plasma.

- 15 En los estudios de i.v., los compuestos de ensayo se suministraron a 1 mg/kg como un bolo a lo largo de 0,5 min (n = 3). Se recogieron muestras de sangre en serie, antes de la dosificación y a los 2, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 y 1440 min tras la dosificación.

En el estudio de v.o. del compuesto de ensayo, las ratas (n = 3) recibieron una dosis oral de 5 mg/kg de BMS-585248. Se recogieron muestras de sangre en serie, antes de la dosificación y a los 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 y 1440 min tras la dosificación.

- 20 **Cuantificación de los compuestos en plasma.** Se prepararon alícuotas de muestras de plasma de las ratas del estudio para análisis, mediante la precipitación de proteínas plasmáticas con dos volúmenes de acetonitrilo que contenía un patrón interno de un compuesto similar. Los sobrenadantes resultantes se separaron de las proteínas precipitadas mediante centrifugación durante 10 minutos y se transfirieron a viales de inyector automático. Las muestras se prepararon de forma manual o con el uso de un sistema de manejo de líquidos automatizado Tomtec. Se inyectó una alícuota de 5 µl para el análisis.

- 25 El sistema de HPLC consistía en dos bombas Shimadzu LC10AD (Columbia, MD), un inyector automático Shimadzu SIL-HTC (Columbia, MD) y un compartimento de columna Hewlett Packard Series 1100 (Palo Alto, CA). La columna fue una YMC Pro C18 (2,0 x 50 mm, partículas de 3 µm, Waters Co., Milford, MA), mantenida a 60 °C y un caudal de 0,3 ml/min. La fase móvil consistió en formato de amonio 10 mM y ácido fórmico al 0,1 % en agua (A), y formato de amonio 10 mM al 100 % y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (B). La composición inicial de la fase móvil fue A al 95 %. Tras la inyección de la muestra, la fase móvil se cambió a A al 15 %/B al 85 % durante 2 minutos y se mantuvo en esa composición durante 1 minuto adicional. Después, la fase móvil se devolvió a las condiciones iniciales y la columna se reequilibró durante 1 minuto. El tiempo total de análisis fue de 4 minutos.

- 35 La HPLC se interconectó con un Micromass Quattro LC. Se utilizó nitrógeno de ultra alta pureza como el gas nebulizador y de desolvatación, a caudales de 100 l/h para la nebulización y 1100 l/h para la desolvatación. La temperatura de desolvatación fue de 300 °C y la temperatura de la fuente fue de 150 °C. La adquisición de los datos utilizó control selectivo de la reacción (SRM, del inglés *selected reaction monitoring*). Los iones que representaban las especies (M+H)⁺ para el compuesto y el patrón interno se seleccionaron en MS1 y se disociaron colisionalmente con argón a una presión de 0,27 Pa para formar iones de producto específicos que se controlaron posteriormente mediante MS2.

- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal, o técnicas de infusión), mediante pulverización para inhalación o por vía rectal, en formulaciones de unidad de dosificación que contengan vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

- 45 Por lo tanto, en conformidad con la presente invención se proporciona adicionalmente un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento y su composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

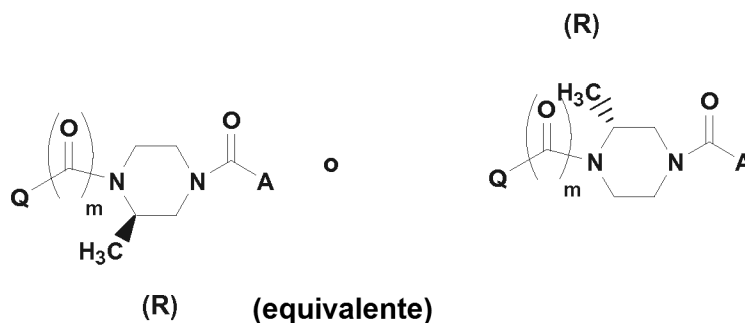
La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; pulverizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, o supositorios.

Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

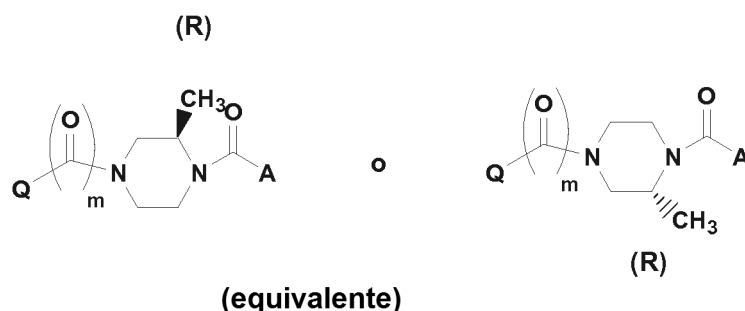
Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, utilizando diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro de calcio isotónica, o agentes de dispersión o humectación, y suspensión adecuados, tales como aceites estériles, suaves no volátiles, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a seres humanos por vía oral en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferente es 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es 1 a 20 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse, y dependerán de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y del paciente sometido a terapia.

La divulgación incluye isómeros, diastereoisómeros, estereoisómeros y enantiómeros de las fórmulas representadas cuando están presentes en las moléculas uno o más carbonos asimétricos. Un carbono asimétrico es uno en el que el carbono está unido a cuatro sustituciones distintas. La invención incluye isómeros o un único enantiómero, en especial cuando un enantiómero presenta propiedades superiores. Los enantiómeros se diferencian entre sí en que la disposición espacial de los sustituyentes alrededor de los centros quirales de los carbonos asimétricos da como resultado que cada molécula sea una imagen especular no superponible de la otra. La configuración de los sustituyentes alrededor de un carbono asimétrico se define sin ambigüedad como (R) que es una representación convencional que significa *rectus* en latín, derecha, o (S) que es la representación convencional para *sinister* en latín, izquierda, en el sistema de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog que ha estado en uso desde los años '60. Las reglas convencionales para definir la configuración de estos centros se encuentran en cualquier libro de texto de química orgánica básico. Para la presente divulgación y a base de los ejemplos iniciales, cuando W contiene un único grupo metilo como se representa a continuación, cuando el carbono que porta el grupo metilo está en la configuración (R) puede mostrar una ventaja de potencia sobre el enantiómero (S). De forma ocasional, la (R)-metil piperazina puede mostrar una ventaja potencial sobre la piperazina no sustituida. Estas observaciones son efectos específicos del compuesto y no siempre están presentes. La piperazina no sustituida y los (S) enantiómeros son aún potentes compuestos antiviricos a pesar de, ocasionalmente, ser menos potentes que el (R) enantiómero.



Cuando la configuración de una metil piperazina como la mostrada a continuación es (R), el grupo metilo puede mejorar la estabilidad metabólica de la amida adyacente en comparación con la (S) metil piperazina o la piperazina no sustituida. Sin embargo, la estabilidad metabólica del enlace amida es específica del compuesto y un sustituyente metilo no se requiere necesariamente para propiedades óptimas.



Además, sorprendentemente ahora se ha descubierto que los compuestos de la invención son particularmente eficaces para inhibir al VIH. Esto se discute de forma más completa a continuación.

El tratamiento eficaz del VIH y de otros virus requiere compuestos que sean potentes inhibidores del virus, que sean selectivos por el virus y que tengan las propiedades que les permita alcanzar y mantener de forma segura las concentraciones plasmáticas que estén en un número máximo de múltiplos por encima de la concentración necesaria para inhibir mínimamente el virus. Exposiciones mayores suprimen la replicación vírica y las tasas reducidas de replicación significan que las cepas de virus con resistencia al tratamiento farmacológico se desarrollarán a una tasa más lenta. Los fármacos potentes presentan una actividad equivalente a partir de una concentración más baja o dosis más baja que la necesaria para conseguir el mismo efecto a partir de un fármaco menos potente. Los fármacos que producen intrínsecamente mayores exposiciones a partir de una dosis equivalente en modelos animales o pacientes (determinado mediante mediciones farmacocinéticas tales como el ABC (la suma de la concentración de fármaco a lo largo de un tiempo particular), la $C_{máx}$ o la $C_{mín}$, también proporcionarán mayor beneficio al paciente. Los fármacos que tienen una mayor estabilidad en presencia de rutas metabólicas y enzimas, mantendrán sus concentraciones durante más tiempo y, por lo tanto, requerirán una dosificación menos frecuente o una dosificación de cantidades menores. En animales o personas, la tasa de eliminación es un parámetro medido de forma frecuente para evaluar esta propiedad, pero también se utiliza el tiempo de retención medio. Para precisión, la medida determinada de inhibición vírica es una CE_{50} ; pero en general se cree que las concentraciones plasmática mínimas que deben mantenerse en un paciente son al menos cuatro o cinco veces mayores. Por lo tanto, los candidatos a fármaco antivírico o anti VIH que es más probable que proporcionen un beneficio máximo en pacientes y aquellos que los programas de investigación preclínica se esfuerzan por identificar presentarán 1) máxima potencia 2) no toxicidad general frente a la línea celular utilizada para el ensayo 3) bajas tasas predichas de metabolismo en seres humanos a base de modelos *in vitro* 4) alta exposición tras la dosificación oral. Se evalúan muchas otras propiedades de candidatos a fármaco potenciales para determinar qué compuestos tendrán la mejor posibilidad de mostrar una óptima utilidad en pacientes humanos, pero los compuestos de la presente invención se evaluaron de forma inicial, en parte, determinando:

1) La potencia frente a VIH, determinado mediante una CE_{50} en un ensayo de pseudotipado inicial, como se describe en la sección de biología.

2) La falta de citotoxicidad general frente a la línea celular Hela. Se utilizó $>100 \mu M$ como un límite arbitrario para la seguridad.

3) La medición de la tasa de metabolismo frente a preparaciones microsomales de hígado humano y a partir de estos datos extrapolar la tasa de eliminación en ser humano. Menor es mejor.

4) Estimar la posible exposición en el hombre midiendo parámetros tales como el ABC y la tasa de eliminación por dosificación oral e i.v. en ratas. Se desea una alta exposición y una baja eliminación.

Se han desvelado en dos series de solicitudes de patente piperazina amidas aazaindol oxoacético. La primera serie desvela derivados de azaindol que tienen un prometedor potencial como agentes antivíricos (llamada en lo sucesivo en el presente documento, referencia 94) Wang, Tao y col., patente de Estados Unidos 6476034 y documento WO 0162255 A1, presentada el viernes, 19 de enero de 2001, publicada el jueves, 30 de agosto de 2001. La segunda serie (llamado en lo sucesivo en el presente documento, referencia 106) Wang, Tao, y col. desvelan la actividad antivírica frente al VIH de derivados de piperazina con sustitución de azaindolo oxoacético en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/214.982, presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación parcial de la solicitud de Estados Unidos Número de Serie 10/038.306, presentada el 2 de enero de 2002 (que corresponde con la Sol. Int. PCT (documento PCT/US02/00455), WO 02/062423 A1, presentada el 2 de enero de 2002, publicada el 15 de agosto de 2002. La referencia 106 describe en parte heteroarilo C-7, arilo o azaindoles sustituidos en 4, 5, 6 o 7, como agentes antivíricos, y es la técnica anterior más importante.

Los inventores han evaluado las propiedades de muchos compuestos incluidos en el ámbito de las referencias 94 y 106, y han encontrado que los compuestos que tienen grupos triazol C-7 unidos a N son sorprendente e inesperadamente superiores.

Los inventores inicialmente evaluaron los compuestos para determinar cuál mostraba máxima potencia o la CE_{50} más baja utilizando el ensayo de pseudotipado descrito en la sección de biología de la presente solicitud. En este

caso, los compuestos con CE50 inferiores a 0,20 nM se consideraron los más interesantes debido a que esto incluía a los compuestos más potentes y explicaba la variabilidad del ensayo de las exploraciones iniciales de los inventores. Cuando se incubaron preparaciones *in vitro* de microsomas de hígado humano (MHH) también se evaluó la estabilidad de los compuestos para determinar la estabilidad metabólica. Este es un sistema predictivo utilizado habitualmente para evaluar el potencial para el metabolismo humano y extrapolar las tasas de eliminación en el hombre. Los compuestos con tasas de eliminación bajas de M/46014-EP-DIV3 eran los más convenientes. Los compuestos de eliminación intermedia y alta tendrían más probabilidad de tener dificultad para lograr una pauta posológica factible en el hombre frente a los compuestos de baja eliminación. Tampoco se continuó con los compuestos para los que no pudieron hacerse determinaciones precisas.

Sorprendentemente, cuando se evaluaron en ratas los compuestos más prometedores a partir de los criterios de potencia y estabilidad metabólica para medir sus propiedades farmacocinéticas, una clase de sustituyentes de C-7, triazoles unidos a N de la invención, mostraron una eliminación muy baja y unos ABC (exposición) muy elevados cuando se los comparó con los compuestos de las referencias 94 y 106.

Los triazoles C-7 unidos a N de la invención mostraron, por lo tanto, propiedades sorprendentes dado que eran esencialmente equivalentes en potencia a los compuestos más potentes incluidos en las referencias 94 y 106, evaluados por los inventores hasta la fecha. Mostraron una estabilidad metabólica en microsomas de hígado humanos que era equivalente a la de los mejores compuestos de la solicitud. Inesperadamente, mostraron tasas de eliminación en ratas que fueron mucho más bajas, habitualmente 10 veces más bajas que los mejores compuestos de los descritos en las solicitudes de la referencia 94 y fueron las mejores de cualquiera de los compuestos evaluados en la referencia 106. De forma aún más sorprendente, fueron la única clase de compuestos que mostró una exposición significativamente aumentada en ratas, como se muestra por sus ABC.

En resumen, estos triazoles unidos a N de la invención presentaron una combinación sorprendente de propiedades que no sería obvia para un experto en la materia, basándose en la divulgación de las referencias 94 y 106. En el documento WO 02/06423 solo se desvela un único triazol. Este compuesto tiene un sustituyente R⁴ que es un triazol unido a C, y no un triazol unido a N, y presentó una potencia que no era comparable con los triazoles unidos en N de la invención. En los ejemplos de la solicitud PCT publicada de la referencia 106 no se describen triazoles unidos en N.

Las siguientes tablas de datos resumen la potencia, la eliminación en ser humano predicha basada en microsomas de hígado humano, y el ABC y la eliminación determinados por los estudios de farmacocinética en ratas para estos triazoles unidos en N de la invención, comparados en el presente documento con los compuestos representativos y los análogos cercanos contenidos en la solicitud PCT WO 02/062423 A1, presentada el 2 de enero de 2002, publicada el 15 de agosto de 2002, y las solicitudes publicadas y patentes contenidas en la referencia 94. Como se observa en las siguientes tablas, los triazoles unidos en N en el presente documento identificados como los grupos más preferentes, presentan una superioridad sorprendente, en especial en términos de la presentación de potencia máxima, estabilidad metabólica equivalente a la mejor en clase y, singularmente, un ABC (exposición) elevado y baja eliminación en ratas, lo que se determina mediante la dosificación oral e i.v. a 5 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente. El modelo en rata es un modelo inicial utilizado para evaluar el potencial de exposición en el hombre.

La utilidad de los compuestos de la clase de los triazoles es, sorprendentemente, muy dependiente de los patrones de sustitución, como se representa. Por ejemplo, los 1,2,3 triazoles unidos en el átomo de nitrógeno de la posición 2 han mostrado hasta la fecha un ABC (exposición) significativamente reducido en ratas, en comparación con los compuestos representados. Además, mover el grupo E cuando E es metilo, en el 1,2,4-triazol unido a N de la posición 3 a la 5, proporciona compuestos con una potencia significativamente reducida. Como puede observarse en la Tabla A2, los triazoles unidos a N especificados muestran alta potencia en un ensayo antivírico inicial.

Como se pone de manifiesto en las Tablas A3-A5 de compuestos comparativos, la estabilidad metabólica de los compuestos de triazol unidos a N de la invención es sorprendentemente equivalente a, o mejor que, cualquiera de los compuestos incluidos en cualquiera de las series de las solicitudes sobre azaindoles publicadas (es decir, las referencias 94 y 106).

Como se demuestra de forma dramática en las tablas, la baja eliminación y la alta exposición observadas en ratas para los compuestos de la tabla A2 fueron sorprendentes e inesperadas dado que los compuestos enseñados en la técnica anterior no presentaban estas propiedades, como se hubiera esperado.

En las tablas que siguen, estos términos tienen los siguientes significados:

"NE" significa no ensayado.

"Dificultades" significa que los resultados no pudieron interpretarse (es decir, en la prueba de MHH).

ResultadosTabla A1. Claves de los datos biológicos para las CE₅₀ en las Tablas A2-A7

Compuestos* con las CE ₅₀ >1 µM	Compuestos con las CE ₅₀ >0,2 nM pero <1 µM	Compuestos con CE ₅₀ ≤ 0,20 nM
Grupo 3	Grupo 2	Grupo 1

Tabla A2 Triazoles unidos a N como R4 con sorprendentes propiedades superiores

Número de Ejemplo	categoría de CE ₅₀	CC ₅₀ >100 µM	clase de eliminación en ser humano predicha por MHH	24 h de ABC (ug.h/ml)	EL, i.v. (ml/min/kg)
1	1	Sí	Baja	32 ± 12	1,6 ± 0,2
2	1	Sí	Baja	52 ± 12	1,3 ± 0,19

5 **Tabla A3 Algunos heteroarilos unidos a N en R4 relevantes como compuestos comparativos**

Número de Ejemplo	categoría de CE ₅₀	CC ₅₀ >100 µM	clase de eliminación en ser humano predicha por MHH	24 h de ABC (ug.h/ml)	EL, i.v. (ml/min/kg)
139	2	Sí	Alta		

Tabla A4 Algunos compuestos comparativos heteroarilo unido en C relevantes

Número de Ejemplo	categoría de CE ₅₀	CC ₅₀ >100 µM	clase de eliminación en ser humano predicha por MHH	24 h de ABC EL, i.v. (ug.h/ml)	(ml/min/kg)
40	2	No	Baja		
42	2	Sí	Baja		
22	1	No	Intermedia		
35	1	Sí	Intermedia		
37	1	No	NE		
38	1	No	Baja		
39	2	No	Intermedia		
28	3	No	NE		
29	2	No	Alta		
22	2	No	Alta		
146	2	Sí	Intermedia		

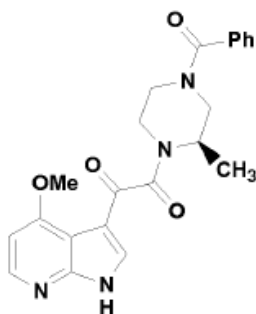
Tabla A5 Algunos compuestos comparativos relevantes y datos de la patente de Estados Unidos 6476034 (Referencia 94)

Número de compuesto de referencia	categoría de CE ₅₀	CC ₅₀ >100 µM?	clase de eliminación en ser humano predicha por MHH	24 h de ABC EL, i.v. (ug.h/ml)	(ml/min/kg)
1	2	Sí	Baja	0,5	32 ± 1,8
2	2	Sí	Intermedia		

Número de compuesto de referencia	categoría de CE50	(continuación)			
		CC50 >100 uM?	clase de eliminación en ser humano predicha por MHH	24 h de ABC EL, i.v. (ug.h/ml) (ml/min/kg)	
3	2	Sí	Baja	6,3 ± 2,7	13 ± 4,0
4	2	Sí	Baja		
5	1	Sí	Intermedia		
6	2	Sí	Baja	1,7 ± 0,58	31 ± 5,9
7	1	Sí	Baja	2,6 ± 0,12*	19,3 ± 0,65
8	1	Sí	Baja	1,03 ± 0,07*	47,2 ± 11,5
9	2	Sí	Baja	5,9 ± 2,2	5,9 ± 2,2
10	2	Sí	Baja	2,9 ± 0,3	11,7 ± 1,0
11	1	Sí		1,4 ± 0,2*	24,8 ± 0,41
12	1	Sí	Baja	4,7 ± 1,1	11,9 ± 1,8
13	2	Sí	NE		

Estructuras de los compuestos de referencia como claves para la Tabla A5

Compuesto de referencia 1



5

Tabla A6 (Estructuras de los compuestos de referencia 2-9)

Número de compuesto de referencia	R2	R3	R4	R9	A
2	OMe	H	X ₂ -OMe	(R)-Me	X ₄ -C ₆ H ₅

(continuación)

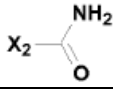
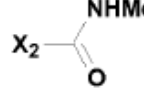
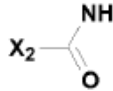
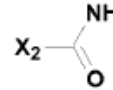
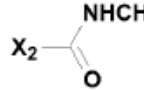
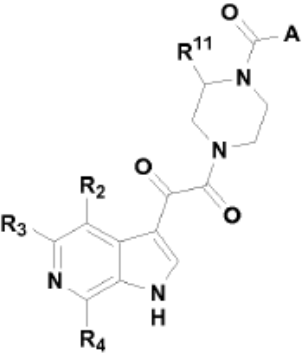
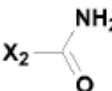
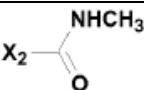
Número de compuesto de referencia	R2	R3	R4	R9	A
3	OMe	H	X ₂ -OMe	H	X ₄ - 
4	OMe	H	X ₂ -OH	H	X ₄ - 
5	Cl	H	X ₂ - 	H	X ₄ - 
6	F	H	X ₂ - 	H	X ₄ - 
7	F	H	X ₂ - 	H	X ₄ - 
8	MeO	H	X ₂ - 	H	X ₄ - 
9	MeO	H	X ₂ - 	H	X ₄ - 

Tabla A7 (Compuestos de referencia 10-12)

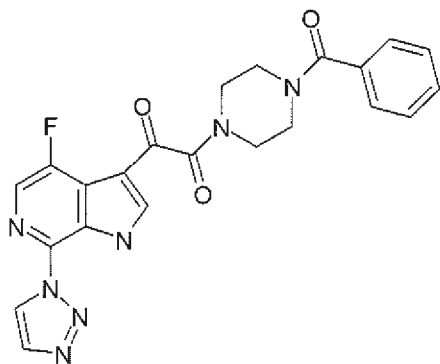
					
Número de compuesto de referencia	R2	R3	R4	R11	A
10	MeO	H	X ₂ -OMe	(R)-Me	X ₄ - 
11	MeO	H	X ₂ - 	(R)-Me	X ₄ - 
12	MeO	H	X ₂ - 	(R)-Me	X ₄ - 

En las Tablas A6 y A7, X₂ y X₄ se refieren al punto de unión.

Los compuestos a los que se hace referencia en las tablas A3-A7 se desvelan y preparan en el documento WO 02/062 423.

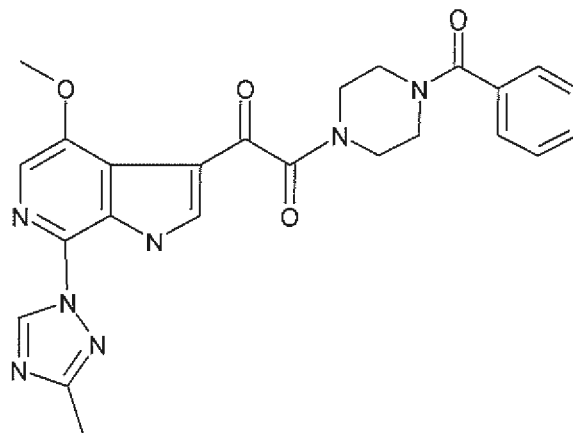
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula I o fórmula II



fórmula I

y



fórmula II

- 5 incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un vehículo farmacéutico y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un inhibidor de la proteasa del VIH.
3. La composición de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.
- 10 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH es efavirenz.
5. La composición de la reivindicación 3, en la que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona de AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), ddC (zalcitabina) o ddi (didanosina).
- 15 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el inhibidor de la proteasa del VIH es indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
7. Una composición, que se selecciona de las siguientes combinaciones:
 - (a) un compuesto de fórmula I o II, indinavir, efavirenz y, de forma opcional AZT y/o 3TC y/o ddi y/o ddC;
 - (b) un compuesto de fórmula I o II, indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddi y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC;
 - 20 (c) un compuesto de fórmula I o II, estavudina y 3TC y/o zidovudina;
 - (d) un compuesto de fórmula I o II, zidovudina y lamivudina y amprenavir (141W94) y abacavir (1592U89); y
 - (e) un compuesto de fórmula I o II, zidovudina y lamivudina.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de infecciones víricas.
- 25 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la infección vírica es el VIH o SIDA.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en la que dicho compuesto de fórmula I o II se administra por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula I o II se administra en un intervalo de dosificación de 1 a 20 mg/kg de peso corporal.
- 30 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula I o II se administra en un intervalo de dosificación de 1 a 10 mg/kg de peso corporal.
13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que dicha composición está en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral.