

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 578**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/753** (2006.01)

**C07J 63/00** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/US2012/069637**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12857774 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2791103**

54 Título: **Derivados de betulina**

30 Prioridad:

**16.12.2011 US 201161576448 P**

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

**29.11.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
251 Little Falls Drive  
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**HATCHER, MARK ANDREW;  
JOHNS, BRIAN, ALVIN;  
MARTIN, MICHAEL, TOLAR;  
TABET, ELIE, AMINE y  
TANG, JUN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 644 578 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de betulina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas, y a dichos compuestos y composiciones para su uso en (i) inhibir la replicación de VIH en un sujeto infectado con VIH o (ii) tratar a un sujeto infectado con VIH, mediante la administración de estos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

10 El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a contraer la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH continúa elevándose, y actualmente más de veinticinco millones de personas en todo el mundo padecen del virus. En la actualidad, la supresión a largo plazo de la réplica viral con fármacos anti-retrovirales es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. En realidad, la U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) ha aprobado veinticinco fármacos de seis clases diferentes de inhibidores, los cuales se ha demostrado que aumentan mucho la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, todavía se requieren terapias adicionales, debido a las interacciones indeseables de fármaco-fármaco; a las interacciones de fármaco-alimento; a la no adherencia a la terapia; y a la resistencia al fármaco debido a la mutación del objetivo enzimático.

15 Actualmente, casi todos los pacientes positivos para VIH se tratan con regímenes terapéuticos de combinaciones de fármacos anti-retrovirales denominadas como terapia anti-retroviral altamente activa ("HAART"). Sin embargo, las terapias anti-retrovirales altamente activas (HAART) con frecuencia son complejas debido a que se debe administrar a menudo una combinación de diferentes fármacos diariamente al paciente para evitar el rápido surgimiento de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar del impacto positivo de la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) en la supervivencia del paciente, todavía se puede presentar la resistencia a los fármacos. El surgimiento de aislados de VIH-1 resistente a múltiples fármacos tiene serias consecuencias clínicas y se debe suprimir con un nuevo régimen de fármacos, conocido como tratamiento de rescate.

20 Los lineamientos actuales recomiendan que el tratamiento de rescate incluya al menos dos, y de preferencia tres, fármacos completamente activos. Típicamente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos que se dirigen a las enzimas virales de transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para el tratamiento de rescate es administrar diferentes combinaciones de fármacos a partir de la misma clase mecánica, que sigan siendo activos contra los aislados resistentes. Sin embargo, Las opciones para este planteamiento con frecuencia son limitadas, debido a que las mutaciones resistentes con frecuencia confieren una amplia resistencia cruzada a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente han llegado a estar disponibles estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de los inhibidores de fusión, de entrada, y de integrasa. Sin embargo, ya se ha reportado la resistencia a todas estas tres nuevas clases de fármacos tanto en el laboratorio como en los pacientes. Por consiguiente, el tratamiento de éxito sostenido de los pacientes infectados por VIH-1, con los fármacos anti-retrovirales, requerirá del desarrollo continuo de nuevos y mejores fármacos con nuevos objetivos y mecanismos de acción.

25 En la actualidad, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos anti-retrovirales es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. Hasta la fecha, se ha demostrado que un número de fármacos aprobados aumentan mucho la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, los regímenes terapéuticos conocidos como una terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) con frecuencia son complejos debido a que se debe administrar una combinación de diferentes fármacos al paciente para evitar el surgimiento rápido de variantes de VIH-1 resistentes al fármaco. A pesar del impacto positivo de la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) sobre la supervivencia de los pacientes, todavía se puede presentar la resistencia a los fármacos.

30 El precursor de poliproteína Gag de VIH (Pr55Gag), el cual está compuesto de cuatro dominios de proteína - matriz (MA), capsida (CA), nucleocapsida (NC), y p6 - y dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2, representa un nuevo objetivo terapéutico. Aunque la disociación de la poliproteína Gag tiene una función central en el progreso de la producción de partículas virales infecciosas, hasta la fecha, no se ha aprobado ningún fármaco anti-retroviral para este mecanismo.

35 En la mayoría de los tipos de células, el ensamble se presenta en la membrana de plasma, y el dominio MA de Gag media el enlace a la membrana. El ensamble se completa mediante la brotación de la partícula inmadura a partir de la célula. De una manera concomitante con la liberación de la partícula, la PR viralmente codificada disocia el Gag en los cuatro dominios de la proteína madura, MA, CA, NC y p6, y los dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2. Gag-Pol también es disociado por PR, liberando las enzimas virales PR, RT e IN. El procesamiento proteolítico de Gag induce una reconfiguración morfológica dentro de la partícula, conocida como maduración. La maduración convierte a la partícula inmadura en forma de dona hasta el virión maduro, el cual contiene un núcleo cónico condensado compuesto de una cubierta de CA que rodea al genoma de ARN viral en un complejo con NC y las enzimas virales RT e IN. La maduración prepara al virus para la infección de una nueva célula y es absolutamente esencial para la infectividad de la partícula.

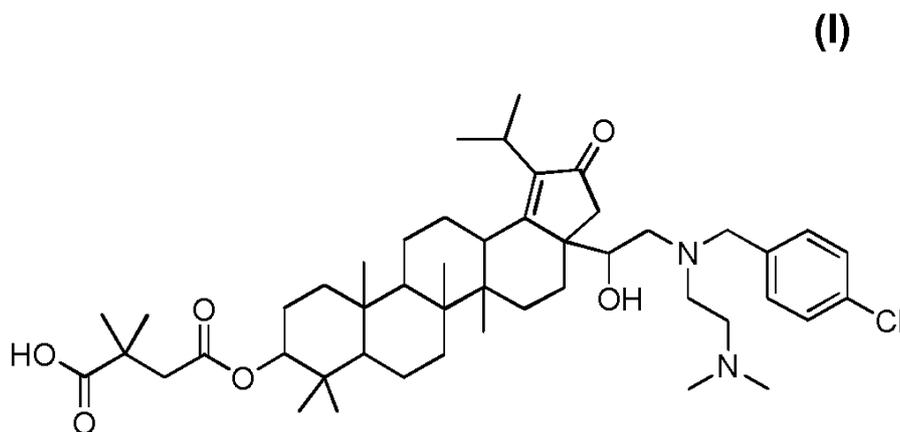
Bevirimat (PA-457) es un inhibidor de maduración que inhibe el paso final en el procesamiento de Gag, la conversión de capsida-SP1 (p25) hasta capsida, la cual es requerida para la formación de las partículas virales infecciosas. El Bevirimat tiene actividad contra el VIH resistente a ART y de tipo silvestre, y ha demostrado sinergismo con los anti-retrovirales de todas clases. El Bevirimat redujo la carga viral de VIH por una media de 1,3 log<sub>10</sub>/ml en los pacientes que alcanzaron niveles de artesa de >= 20 µg/ml y que no tenían ninguno de los polimorfismos de Gag clave de la línea base en Q369, V370 o T371. Sin embargo, los usuarios de Bevirimat con polimorfismos de Gag en Q369, V370 o T371 demostraron reducciones de carga significativamente más bajas que los pacientes sin polimorfismos de Gag en estos sitios.

Otros ejemplos de inhibidores de maduración se pueden encontrar en la Solicitud de Patente del TCP n.º WO2011/100308, "Derivatives of Betulin"; la Solicitud de Patente del TCP n.º PCT/US2012/024288, "Novel Anti-HIV Compounds and Methods of Use Thereof"; la Solicitud de Patente del TCP China n.º PCT/CN2011/001302, "Carbonyl Derivatives of Betulin"; la Solicitud de Patente del TCP China n.º PCT/CN2011/001303, "Methylene Derivatives of Betulin"; las Solicitudes de Patente del TCP Chinas n.º PCT/CN2011/002105 y PCT/CN2011/002159, "Propenoate Derivatives of Betulin". Los inhibidores de maduración de la técnica anterior dejan huecos abiertos en las áreas de cobertura de polimorfismo, en donde es extremadamente importante la potencia contra una amplia gama de secuencias de gag clínicamente relevantes, junto con la potencia global, incluyendo la actividad antiviral ajustada a la proteína clínicamente relevante que será requerida para una robusta eficacia de los ensayos de durabilidad a largo plazo. Hasta la fecha, ningún inhibidor de maduración ha alcanzado un equilibrio óptimo de estas propiedades.

Por consiguiente, sería un avance en la materia descubrir compuestos alternativos que tengan un equilibrio efectivo de las propiedades anteriormente mencionadas para la prevención y/o el tratamiento de las infecciones por VIH.

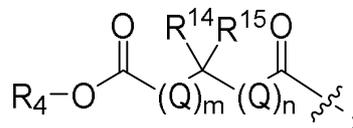
**Sumario de la invención**

Se desvela un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es

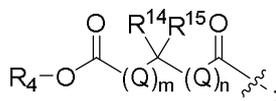


L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir de un enlace o [C(R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>)]<sub>q</sub>;

cada instancia de Q se selecciona independientemente a partir de -CH<sub>2</sub>- o -C(=O)-;

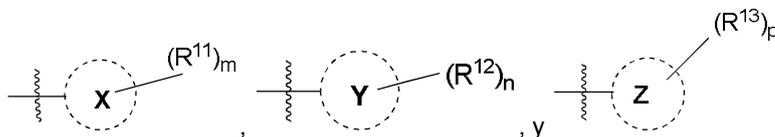
W se selecciona a partir de un enlace u O;

R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 2-tetrahidro-2H-pirano, y



R<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>4</sup>, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, en el que cuando W es O, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R<sup>11</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>5</sup>,



en la que:

X es un arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) monocíclico o bicíclico, que tiene cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) monocíclico o bicíclico;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L<sub>2</sub> con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en el que el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R<sup>11</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -R<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>7</sup>.

R<sup>6</sup> y R<sup>6'</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo, -Y, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OH, y -C(O)NH<sub>2</sub>, en el que los grupos R<sup>6</sup> y R<sup>6'</sup> se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en el que el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R<sup>11</sup>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -Q-aril-(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(O)CH<sub>3</sub>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de -NR<sup>5</sup>, -O-, -S-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, en el que el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R<sup>11</sup>;

R<sup>9</sup> es halógeno;

R<sup>10</sup> es -N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -R<sup>6</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, -OR<sup>6</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>10</sup>, -R<sup>4</sup>YR<sup>6</sup>, -CO(O)R<sup>4</sup>, y -CO(O)R<sup>5</sup>, en donde cualesquiera dos grupos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de -NR<sup>5</sup>, -O-, -S-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, y en el que el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>r</sub>, -O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>r</sub>, oxo, hidroxilo, halógeno, -C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>, y -CO(O)R<sup>2</sup>, en el que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de -NR<sup>5</sup>, -O-, -S-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, en el que el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R<sup>16</sup>;

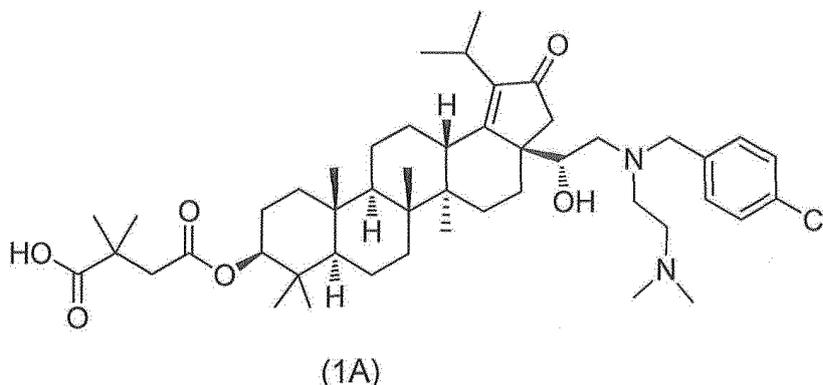
R<sup>16</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -R<sup>6</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, -OR<sup>6</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -R<sup>5</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, -OR<sup>5</sup>(R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>, nitro, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, y -CO(O)R<sup>4</sup>;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 1A que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende: a) el compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de sujetos con una infección por VIH para el tratamiento de sujetos en riesgo de adquirir una infección por VIH.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una gráfica de barras que representa una comparación entre el Bevirimat y el compuesto 51, de su capacidad relativa para inhibir la actividad de transcriptasa inversa del VIH a través de un amplio panel de aislados de VIH-1.

La Figura 2 muestra una gráfica de barras que representa una comparación entre el compuesto 51 y el compuesto C, de su capacidad relativa para inhibir la actividad de transcriptasa inversa del VIH a través de un amplio panel de aislados de VIH-1.

La Figura 3 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores  $CI_{50}$  normalizados al Bevirimat hasta suero humano al 100 %.

La Figura 4 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores  $CI_{50}$  normalizados al compuesto B hasta suero humano al 100 %.

La Figura 5 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores  $CI_{50}$  normalizados al compuesto 51 hasta huerdo humano al 100 %.

#### Descripción detallada de las modalidades representativas

A través de toda esta solicitud, se hacen referencias a diferentes modalidades en relación con los compuestos, las composiciones, y los procedimientos. Las diferentes modalidades descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe observar que las descripciones de las diferentes modalidades proporcionadas en el presente documento pueden tener un ámbito traslapado. Las modalidades discutidas en el presente documento son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Se debe entender que la terminología utilizada en el presente documento es para el propósito de describir las modalidades particulares solamente y no pretende limitar el ámbito de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que serán definidos para tener los siguientes significados.

Como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique de otra manera, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene  $C_1-C_{14}$  y, en algunas modalidades,  $C_1-C_6$ . "Alquilo( $C_x-C_y$ )" se refiere a los grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, a manera de ejemplo, los grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo ( $CH_3-$ ), etilo ( $CH_3CH_2-$ ), n-propilo ( $CH_3CH_2CH_2-$ ), isopropilo ( $(CH_3)_2CH-$ ), n-butilo ( $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ), isobutilo ( $(CH_3)_2CHCH_2-$ ), sec-butilo ( $(CH_3)(CH_3)CH_2-$ ), t-butilo ( $(CH_3)_3C-$ ), n-pentilo ( $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) y neopentilo ( $(CH_3)_3CCH_2-$ ).

"Alquilenos" se refiere a los grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilenos ( $C_u-C_v$ )" se refiere a los grupos alquilenos que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquilenos incluyen los grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y recta. Por ejemplo, "alquilenos ( $C_1-C_6$ )" pretende incluir metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, dimetil-etileno, pentileno, etcétera. Como tal, el término "propileno" se podría ejemplificar mediante la siguiente

estructura:

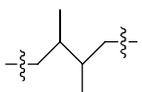


De la misma manera, el término "dimetil-butileno" se podría ejemplificar mediante cualquiera de las siguientes tres estructuras o más:

5



o



Adicionalmente, la expresión "alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" pretende incluir los grupos hidrocarbilo de cadena ramificada, tales como ciclopropil-metileno, que se podría ejemplificar mediante la siguiente estructura:

10



"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y en algunas modalidades de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4, y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) se refiere a los grupos alquenilo que tienen de x a y átomos de carbono, y pretende incluir, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropileno, 1,3-butadienilo, y similares.

15 "Alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace. El término "alquinilo" también pretende incluir los grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) pretende incluir etinilo, propinilo, y similares.

20 "Alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo se define en el presente documento. Alcoxilo incluye, a manera de ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, butoxilo terciario, butoxilo secundario y n-pentoxilo-

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)-, y heterocíclico-C(O)-. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH<sub>3</sub>C(O)-.

25 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)-cicloalquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquenilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinilo, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo, y -NR<sup>20</sup>C(O)heterocíclico, en el que R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo.

"Aciloxilo" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquinil-C(O)O-, aril-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)O-.

30 "Amino" se refiere al grupo -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en el que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquenilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y -SO<sub>2</sub>-heterocíclico, y en donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para formar un grupo heterocíclico. Cuando R<sup>21</sup> es hidrógeno y R<sup>22</sup> es alquilo, el grupo amino es algunas veces referido en el presente documento como alquilamino. Cuando se hace referencia a un mono-amino sustituido, esto significa que cualquiera de R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se hace referencia a un diamino sustituido, esto significa que ninguno de R<sup>21</sup> ni R<sup>22</sup> son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Alcoxiamino" se refiere al grupo -NHO-alquilo, en el que alquilo se define en el presente documento.

40 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, en el que R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo, amino, y acilamino, y en el que R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para formar un grupo heterocíclico.

5 "Ariolo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término "Ariolo" o "Ar" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo es un grupo ariolo, debido a que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

"AUC" se refiere al área debajo de la gráfica de la concentración del fármaco en plasma (no el logaritmo de la concentración) contra el tiempo después de la administración del fármaco.

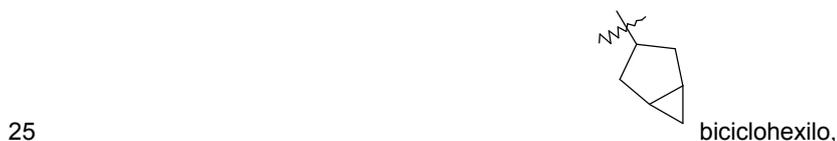
"CE<sub>50</sub>" se refiere a la concentración de un fármaco que da la respuesta media-máxima.

10 "CI<sub>50</sub>" se refiere a la concentración inhibidora media-máxima de un fármaco. Algunas veces, también se convierte hasta la escala de pCI<sub>50</sub> (-log CI<sub>50</sub>), en donde los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor.

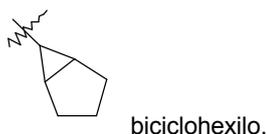
"Clado" se refiere a una construcción hipotética basada en los datos experimentales. Los Clados se encuentran utilizando múltiples (algunas veces cientos de) rasgos a partir de un número de especies (o muestras), y analizándolos estadísticamente para encontrar el árbol filogenético más probable para el grupo.

15 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

20 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo o múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-5-ilo). El término "Cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqueno, tales como ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo que incluyen sistemas de múltiples anillos de cicloalquilo son biciclohexilo, biciclohexenilo, biciclooctilo, y similares. A continuación se ejemplifican y se nombran dos de estas estructuras de múltiples anillos de cicloalquilo:

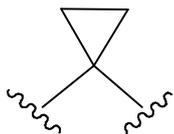


y

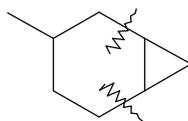


"Cicloalquilo (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>)" se refiere a los grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono.

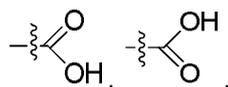
30 "Espiro cicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura de anillo cíclico o en un grupo alqueno que tiene C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura: en la que el grupo mostrado aquí unido a los enlaces marcados con líneas onduladas está sustituido con un grupo espiro cicloalquilo:



35 "Cicloalquilo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en la que el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo cicloalquilo fusionado:



"Carboxi" o "carboxilo" se refiere de una manera intercambiabilmente a los grupos



5 -C(O)O o -CO<sub>2</sub>.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a la sustitución de un grupo alquilo con 1 a 3 grupos halógeno (por ejemplo, bifluorometilo o trifluorometilo).

10 "Haloalcoxilo" se refiere a la sustitución de los grupos alcoxilo con 1 a 5 (por ejemplo, cuando el grupo alcoxilo tiene al menos 2 átomos de carbono) o en algunas modalidades, de 1 a 3 grupos halógeno (por ejemplo, trifluorometoxilo).

15 "Ensayo de Cambio de Proteína de Suero Humano" se refiere a un ensayo de VIH utilizando un Reportero de Luciferasa para determinar el porcentaje de inhibición - pCl<sub>50</sub>. El ensayo de VIH hace uso de un sistema de co-cultivo de dos células. En este ensayo, se co-cultivan una línea celular infectada J4HxB2 y una línea celular indicadora HOS (delta LTR + luciferasa) en la presencia y en ausencia del compuesto. El ensayo se diseña para encontrar los inhibidores que prevengan la infección de las células HOS por la línea celular J4HxB2. El ensayo puede detectar los inhibidores de cualquier etapa del ciclo de infección por VIH.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

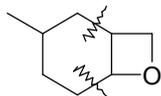
20 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre, e incluye los sistemas de un solo anillo (por ejemplo, imidazolilo), y de múltiples anillos (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-ilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo). En algunas modalidades, los átomos de nitrógeno y/o de azufre del anillo del grupo heteroarilo son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido (N→O), sulfínico o sulfónico. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpiridilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínico, dihydroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quinazolilo, quinoxalilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y ftalimidilo.

35 "Heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno, e incluye los sistemas de un solo anillo y de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se aplican cuando hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-6-ilo, y decahydroquinolin-6-ilo). En una modalidad, los átomos de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido, óxido de fosfinano, sulfínico, sulfónico. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahydropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo, y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo, excluyendo el número de heteroátomos.

50 Los ejemplos de los grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihydro-indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftil-piridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydro-benzo-[b]-tiofeno, tiazol,

tiazolidina, tiofeno, benzo-[b]-tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también referida como tiamorfolina), piperidina, pirrolidina, y tetrahidrofuranilo.

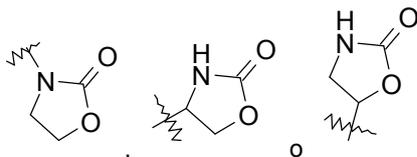
- 5 "Heterocíclico fusionado" o "heterociclo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en donde el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo heterocíclico fusionado:



- 10 "Compuesto", "compuestos", "entidad química", y "entidades químicas", como se utilizan en el presente documento, se refieren a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas que se dan a conocer en el presente documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualesquiera formas de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo los racematos, estereoisómeros, y tautómeros del compuesto o de los compuestos.

- 15 El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como  $N(O)$   $\{N^+ - O^-\}$ , y de azufre, tal como  $S(O)$ , y  $S(O)_2$ , y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

- 20 "Oxazolidinona" se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los heteroátomos, y también contiene dos átomos de carbono, y está sustituido en uno de los dos átomos de carbono por un grupo carbonilo, como se ejemplifica mediante cualquiera de las siguientes estructuras, en donde los grupos oxazolidinona mostrados aquí, están enlazados a una molécula progenitora, la cual está indicada por una línea ondulada en el enlace con la molécula progenitora:



"Oxo" se refiere a un grupo (=O).

- 25 "Polimorfismo" se refiere a cuando existen dos o más fenotipos claramente diferentes en la misma población de una especie, en donde se presenta más de una forma o morfo. Con el objeto de clasificarse como tales, los morfos ocupan el mismo hábitat al mismo tiempo, y pertenecen a una población panmíctica (una con un emparejamiento aleatorio).

"Enlace de proteína" se refiere al enlace de un fármaco a las proteínas del plasma sanguíneo, de las membranas del tejido, de los glóbulos rojos sanguíneos, y de otros componentes de la sangre.

- 30 "Cambio de proteína" se refiere a la determinación de un cambio de enlace comparando los valores  $CE_{50}$  determinados en ausencia y en la presencia de suero humano.

"QVT" se refiere a los aminoácidos en las posiciones 369, 370, y 371, respectivamente, en el fragmento Sp1 de Gag de VIH-1.

- 35 "Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una modalidad de la invención, los compuestos de Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se enriquecen enantioméricamente con un enantiómero, en donde todos los átomos de carbono quirales referidos están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enantioméricamente enriquecida, pretende indicar que el enantiómero especificado comprenderá más del 50 % en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o de la sal.

- 40 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto, se refiere a estos compuestos, como se definen anteriormente, que están enlazados a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen los solvatos de todas las formas del compuesto. En ciertas modalidades, los disolventes son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades de traza. Los solvatos adecuados incluyen agua.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros.

- 45 "Tautómero" se refiere a las formas alternas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como los tautómeros de enol-ceto y de imina-enamina o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen

un átomo del anillo unido tanto a una fracción -NH- del anillo, como a una fracción =N- del anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

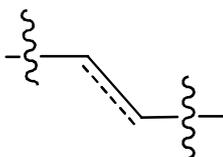
El término 'atropisómero' se refiere a un estereoisómero resultante de un eje de asimetría. Esto puede resultar a partir de la rotación restringida alrededor de un solo enlace, en donde la barrera de rotación es suficientemente alta para permitir la diferenciación de las especies isoméricas, hasta e incluyendo el aislamiento completo de las especies de diaestereómeros o enantioméricas estables que no se interconviertan. Un experto en este campo reconocerá que, después de instalar un R<sup>x</sup> no simétrico en el núcleo, es posible la formación de los atropisómeros. En adición, una vez que se instala un segundo centro quiral en una molécula dada que contenga un atropisómero, los dos elementos quirales, tomados juntos, pueden crear las especies estereoquímicas diaestereoméricas y enantioméricas. Dependiendo de la sustitución alrededor del eje Cx, la interconversión entre los atropisómeros puede o no ser posible, y puede depender de la temperatura. En algunas instancias, los atropisómeros pueden interconvertirse rápidamente a temperatura ambiente, y pueden no resolverse bajo condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y el aislamiento, pero la interconversión puede presentarse durante un período de segundos hasta horas o incluso días o meses, de tal manera que la pureza óptica se degrada de una manera mensurable a través del tiempo. Todavía otras especies se pueden restringir completamente a partir de la interconversión bajo temperaturas ambientales y/o elevadas, de tal manera que sea posible la resolución y el aislamiento, y que proporcionen especies estables. Cuando se conocieron, los atropisómeros resueltos se nombraron utilizando la nomenclatura helicoidal. Para esta designación, solamente se consideran los dos ligandos de más alta prioridad enfrente y detrás del eje. Cuando el turno de prioridad desde el ligando frontal 1 hasta el ligando posterior 1 es en la dirección dextrógira, la configuración es *P*, si la dirección es levógira, después es *M*.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas a partir de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia, e incluyen, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetra-alkil-amonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Las sales adecuadas incluyen aquéllas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

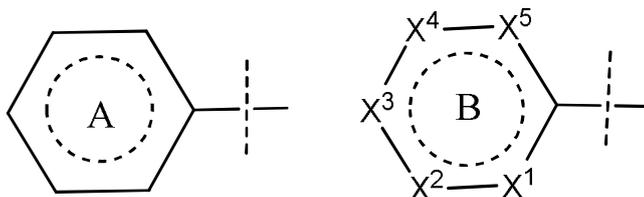
"Paciente" o "sujeto" se refiere a los mamíferos, e incluye a los mamíferos humanos y no humanos.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a: 1) impedir que se presente la enfermedad en un paciente que esté predispuesto o que todavía no exhiba los síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mitigar o provocar la regresión de la enfermedad.

Siempre que se presenten líneas punteadas adyacentes a los enlaces individuales denotados por líneas sólidas, después la línea punteada representa un doble enlace opcional en esa posición. De la misma manera, siempre que aparezcan círculos punteados dentro de las estructuras de anillo denotadas por líneas sólidas o por círculos sólidos, después los círculos punteados representan de uno a tres dobles enlaces opcionales configurados de acuerdo con su valencia apropiada, tomando en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo, como será conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, La línea punteada en la siguiente estructura podría indicar ya sea un doble enlace en esa posición o bien un enlace individual en esa posición:

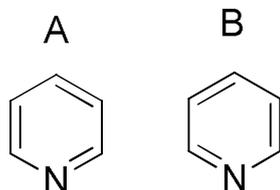


De una manera similar, el siguiente anillo A podría ser un anillo de ciclohexilo sin dobles enlaces o también podría ser un anillo de fenilo que tenga tres dobles enlaces configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada para un anillo de fenilo. De la misma manera, en el siguiente anillo B, cualquiera de X<sup>1</sup>-X<sup>5</sup> se podría seleccionar a partir de: C, CH o CH<sub>2</sub>, N o NH, y el círculo punteado significa que el anillo B podría ser un anillo de ciclohexilo o fenilo o un heterociclo que contiene N sin dobles enlaces o un heteroarilo que contiene N con uno a tres dobles enlaces configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada:



45

5 Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como anillos de arilo o heteroarilo, después será entendido por un experto en este campo que la localización aromática particular de cualesquiera dobles enlaces es una mezcla de posiciones equivalentes, incluso cuando se dibujen en diferentes localizaciones de compuesto a compuesto o de fórmula a fórmula. Por ejemplo, en los dos siguientes anillos de piridina (A y B), los dobles enlaces se dibujan en diferentes localizaciones; sin embargo, se sabe que son la misma estructura y compuesto:



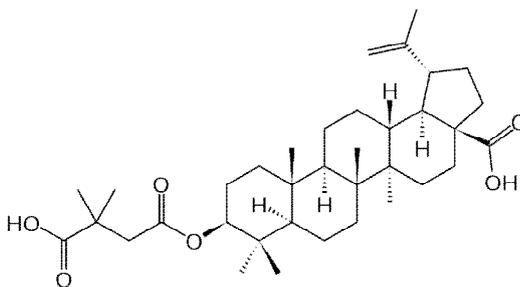
10 La presente invención incluye compuestos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. De conformidad con lo anterior, se entiende que la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a cualquiera de: 1) un compuesto solo o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativos) o 2) un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

15 A menos que se indique de otra manera, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definan explícitamente en el presente documento, nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente de "aril-alkiloxycarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alkil)-O-C(O)-. En un término tal como "-C(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>", se debe entender que los dos grupos R<sup>x</sup> pueden ser iguales o pueden ser diferentes si R<sup>x</sup> se define por tener más de una posible identidad. En adición, ciertos sustituyentes se dibujan como -R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que el "-" indica un enlace adyacente a la molécula progenitora, y R<sup>y</sup> es la porción terminal de la funcionalidad. De una manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Estos patrones de sustitución impermisibles son bien conocidos por el experto.

20 Como se ha mencionado anteriormente, el Bevirimat es un fármaco contra el VIH todavía no aprobado, derivado a partir de un compuesto de tipo ácido betulínico, aislado primeramente a partir de *Syzygium claviflorum*, una hierba china. Se cree que inhibe el VIH mediante un mecanismo novedoso, la denominada como inhibición de maduración. Como los inhibidores de proteasa, el Bevirimat y otros inhibidores de maduración interfieren con el procesamiento de la proteasa del precursor de poliproteína del VIH recién traducido, denominado como gag. Gag es una proteína estructural esencial del VIH. Gag experimenta una cadena de interacciones, tanto consigo mismo como con otros factores celulares y virales, para llevar a cabo el ensamble de las partículas virales infecciosas.

25 Sin embargo, los polimorfismos que se presentan naturalmente en el VIH están presentes en algunos individuos infectados, disminuyendo, por consiguiente, la eficacia contra el VIH de algunas terapias actualmente consideradas. En realidad, los estudios han demostrado que la presencia de un número de polimorfismos de nucleótidos individuales en el sitio de disociación de la proteína espaciadora de Capsida/SP1 (CA/SP1) ha dado como resultado una resistencia clínica al Bevirimat en los pacientes con el VIH. De la misma manera, también se sabe que las mutaciones en el motivo de glutamina-valina-treonina (QVT) del péptido SP1 provocan resistencia al Bevirimat en los pacientes infectados por el VIH. Las mutaciones en el motivo QVT del péptido SP1 son los predictores primordiales del fracaso para responder al Bevirimat, y se ha demostrado repetidamente el efecto de estas mutaciones. Estos problemas eventualmente condujeron a cesar el desarrollo clínico del Bevirimat. Véase Knapp, D. y colaboradores, *J. Clin. Microbiol.* 49(1): 201-208 (2011).

#### Bevirimat:



40

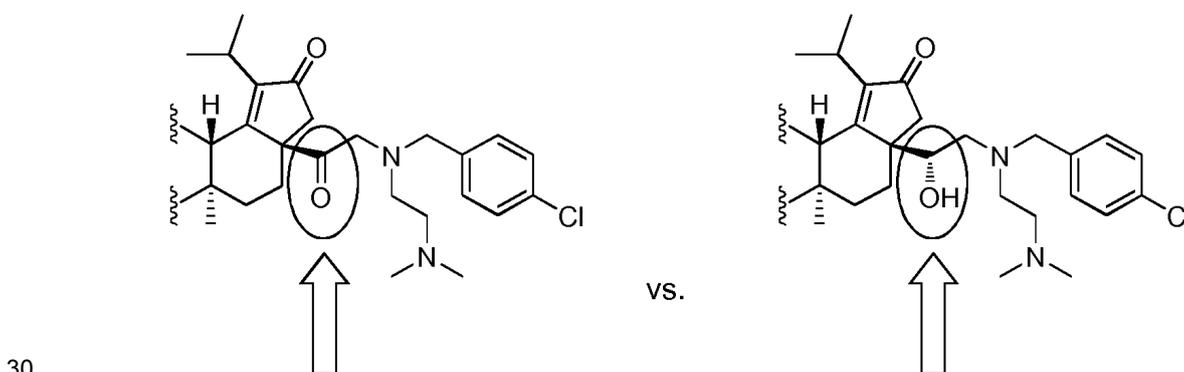
Problemas Clínicos del Bevirimat:

- Problemas de polimorfismo y potencia débil.
- CE<sub>50</sub> de la cepa NL4-3 del ensayo antiviral de MT4 = 223 nM.
- CE<sub>50</sub> de la cepa NL4-3 del ensayo antiviral de MT4 con polimorfismo mutante dirigido al sitio V370A = 6062 nM.
- 5 • Cambio de veces en el ensayo con 157 veces en suero humano. Véase la Tabla 6.
- C<sub>min</sub> objetivo >20 µg/ml\*.
- >40 % de los pacientes del Clado B tienen polimorfismos de QVT\*.

10 \* Véase McCallister y colaboradores, XVII International Drug Resistance Workshop, 10-14 de junio de 2008, Sitges, España. Póster de la Conferencia "HIV-1 Gag Polymorphisms Determine Treatment Response to Bevirimat (PA-457)".

Después de que se reportaron los problemas clínicos del VIH anteriores con el Bevirimat, se descubrieron varios nuevos compuestos inhibidores de maduración activos con el VIH. Por ejemplo, ciertos compuestos inhibidores de maduración (posteriormente en el presente documento, los compuestos "A", "B" y "C", como se muestran más adelante) se han descrito en la Solicitud Internacional del TCP Publicada n.º WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con n.º de Serie PCT/CN2011/001302. En adición, la presente solicitud también describe los compuestos 51 y 56, entre otros, como se detalla a través de la misma. La presente solicitud describe compuestos que son novedosos sobre los compuestos descritos en la Solicitud Internacional del TCP Publicada n.º WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con n.º de Serie PCT/CN2011/ 001302. En adición, ciertos compuestos descritos en el presente documento muestran inesperadamente propiedades superiores sobre los compuestos ("A", "B", y "C") descritos en la Solicitud Internacional del TCP Publicada n.º WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con n.º de Serie PCT/CN2011/ 001302.

Una diferencia entre los compuestos descritos en esas dos referencias y los compuestos de la presente solicitud es que ambas de esas referencias tienen compuestos que requieren de un grupo carbonilo en una posición en donde, en su lugar, la presente solicitud describe compuestos que no pueden tener un carbonilo en la misma posición. A manera de ejemplo solamente, esta diferencia de con carbonilo contra sin carbonilo está enfatizada mediante las flechas indicadas directamente a continuación. Las estructuras genéricas de las fórmulas (I) y (II) apoyan esto dentro de la presente solicitud debido a que, cuando W es oxígeno, solamente puede haber un enlace individual entre el carbono adyacente y W. En suma, no puede haber un doble enlace entre W y su átomo de carbono adyacente como para formar un carbonilo en las fórmulas de la presente solicitud.

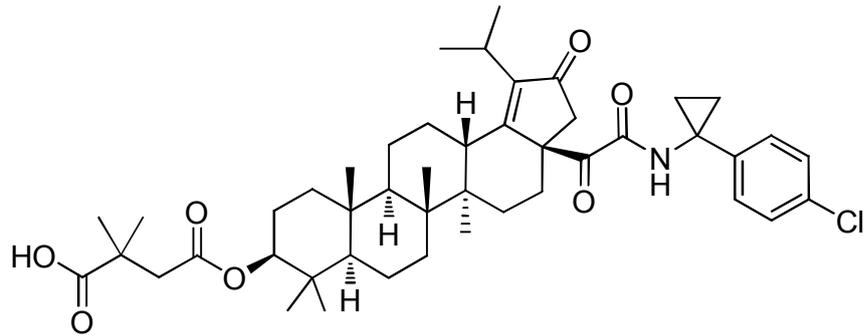


En realidad, ahora se ha descubierto que esta diferencia estructural inesperadamente mejora muchas de las propiedades que están involucradas con la creación de un fármaco eficaz para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades virales, tales como VIH. Una o más de estas propiedades de ciertos compuestos descritos dentro de la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, mejorar la cobertura de polimorfismo del VIH, mejorar la potencia *in vitro* (CE<sub>50</sub>), reducir la AUC objetivo humana clínica proyectada, potencialmente reducir cualquier ventana de toxicidad mediante la disminución de la dosificación requerida para ser eficaces, y reducir el impacto del enlace de la proteína y/o del cambio en suero después de la AUC objetivo clínica proyectada.

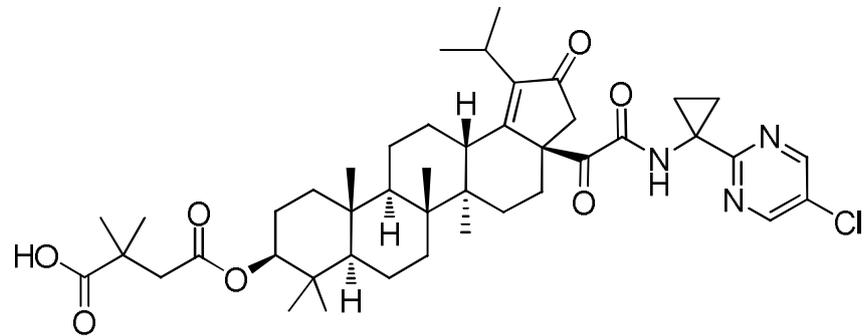
Estas mejoras a la farmacocinética y al uso clínico proyectado de ciertos compuestos descritos en el presente documento, se describen con mayor detalle en los Ejemplos 84 a 89 más adelante.

40

**Compuesto A:**

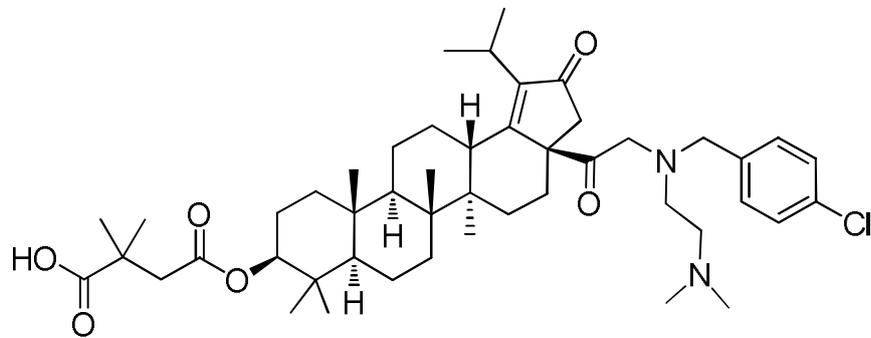


**Compuesto B:**

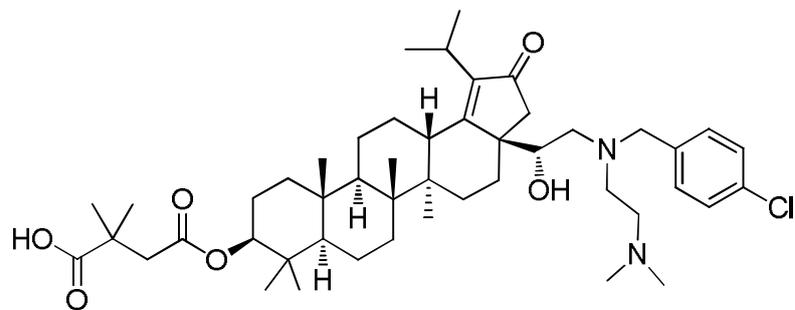


5

**Compuesto C:** (Ejemplos 17 a 19 de la Solicitud Internacional del TCP Publicada n.º WO/2011/10038).

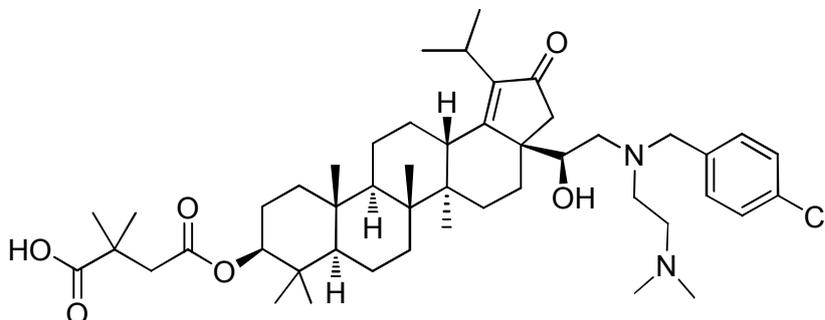


**Compuesto 51:** (Ejemplo 18 en el presente documento).

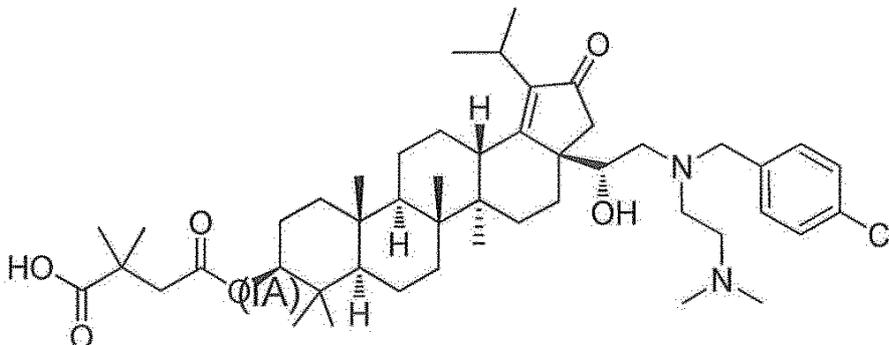


10

**Compuesto 56:** (Ejemplo de referencia 19 en el presente documento).



5 De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula 1A que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional se proporciona un compuesto de Fórmula 1A para su uso en un procedimiento de tratamiento de VIH, que comprende administrar a un paciente que padezca del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una modalidad adicional se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto está presente en una forma amorfa.

20 En una modalidad adicional se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición está en una forma de comprimido.

En una modalidad adicional se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto está presente como una dispersión secada por aspersion.

25 En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto, un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero, y en otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

30 En una divulgación adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente

aceptable.

5 En una divulgación adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por el VIH en un sujeto en riesgo de desarrollar una infección por el VIH, que comprende administrar al sujeto, un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una divulgación adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por el VIH en un sujeto en riesgo de desarrollar una infección por el VIH, que comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otras modalidades, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de Fórmula 1A, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano.

15 Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La divulgación contempla todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (R) y (S), los diaestereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como las mezclas enantioméricamente o diaestereoméricamente enriquecidas. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos, y los isómeros D y L, se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, en donde se separa la mezcla diaestereomérica resultante, y se disocia el grupo auxiliar, para proporcionar los enantiómeros puros deseados. De una manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diaestereoméricas con un ácido o base ópticamente activos apropiados, seguido por la resolución de los diaestereómeros formados, por consiguiente, mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en la materia, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros. En adición, la separación de los enantiómeros y diaestereómeros con frecuencia se lleva a cabo utilizando cromatografía, empleando fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

En otra modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 1A II, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se utiliza en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

35 En otra modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la Fórmula 1A.

40 En una modalidad, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una formulación adaptada para su administración parenteral. En otra modalidad, la formulación es una formulación parenteral de larga acción. En una modalidad adicional, la formulación es una formulación en nanopartículas.

45 Los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, en otras modalidades, los procedimientos para el tratamiento y/o la prevención de una infección por VIH en un sujeto, en adición a la administración de un compuesto de Fórmula I, pueden comprender además la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales activos contra el VIH.

50 En tales modalidades, el uno o más agentes adicionales activos contra el VIH, se seleccionan a partir del grupo que consiste en zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir-dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Hélice, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir y darunavir.

55 Como tales, los compuestos de la presente invención y cualesquiera otros agentes farmacéuticamente activos, se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede presentar de una manera simultánea o en secuencia, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y de los otros agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación

de un compuesto de la presente invención, y de las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros agentes de tratamiento, puede ser en combinación mediante la administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los compuestos. De una manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera en secuencia, en donde primero se administra un agente de tratamiento, y el otro en segundo lugar o *viceversa*. Esta administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades de los compuestos de Fórmula I o de Fórmula II o de las sales de los mismos, y de los otros agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

En adición, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes adicionales útiles en la prevención o el tratamiento del VIH.

Los ejemplos de estos agentes incluyen:

Inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares;

Inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleótidos (incluyendo un agente que tenga actividad contra la oxidación, tal como inmunocal, oltipraz, etc.), tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares;

Inhibidores de proteasa, tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares;

Inhibidores de entrada, de unión, y de fusión, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Hélice, y agentes similares;

Inhibidores de integrasa, tales como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, y agentes similares;

Inhibidores de maduración, tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; e

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, así como los que se dan a conocer en las Publicaciones n.º WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/ 39619, PCT/US03/ 39618, PCT/US03/39740, y PCT/US03/39732, y agentes similares.

Otros ejemplos en donde los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento del VIH se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
<b><i>Inhibidores de Transcriptasa Inversa de Nucleósidos (NRTIs)</i></b>			
1987	Retrovir	zidovudina, azidotimidina, AZT, ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	didanosina, didesoxi- inosina, ddl	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	zalcitabina, didesoxi- citidina, ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	Zerit	estavudina, d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline

(continuación)

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
<b><i>Inhibidores de Transcriptasa Inversa de Nucleósidos (NRTIs)</i></b>			
1997	Combivir	lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	sulfato de abacavir, ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	abacavir+ lamivudina+ zidovudina	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	didanosina con recubrimiento entérico, ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	fumarato de tenofoviridisoproxilo, TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	emtricitabina, FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	abacavir+ lamivudina	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	emtricitabina + fumarato de tenofoviridisoproxil	Gilead Sciences
<b><i>Inhibidores de Transcriptasa Inversa No de Nucleósidos (NNRTIs)</i></b>			
1996	Viramune	nevirapina, NVP	Boehringer Ingelheim
1997	Rescriptor	delavirdina, DLV	Pfizer
1998	Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol-Myers Squibb

(continuación)

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
<b><i>Inhibidores de Transcriptasa Inversa No de Nucleósidos (NNRTIs)</i></b>			
2008	Intelence	etravirina	Tibotec Therapeutics
<b><i>Inhibidores de proteasa (PIs)</i></b>			
1995	Invirase	mesilato de saquinavir, SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	indinavir, IDV	Merck
1997	Viracept	mesilato de nelfinavir, NFV	Pfizer
1997	Fortovase	saquinavir (ya no se comercializa)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	lopinavir+ ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	sulfato de atazanavir, ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	fosamprenavir-calcio, FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	triplanavir, TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	darunavir	Tibotec Therapeutics

(continuación)

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
<b><i>Inhibidores de Fusión</i></b>			
2003	Fuzeon	enfuvirtida, T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
<b><i>Inhibidores de Entrada</i></b>			
2007	Selzentry	maraviroc	Pfizer
<b><i>Inhibidores de Integrasa</i></b>			
2007	ISENTRESS	raltegravir	Merck

5 El ámbito de las combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes para el VIH no está limitado a aquéllos mencionados anteriormente, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de VIH. Como se observa, en estas combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes para el VIH se pueden administrar por separado o en conjunto. En adición, un agente se puede administrar antes de, concurrentemente a o después de, la administración de otros agentes.

10 La presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más agentes útiles como potenciadores farmacológicos, así como con o sin compuestos adicionales, para la prevención o el tratamiento de VIH. Los ejemplos de estos potenciadores farmacológicos (o refuerzos farmacocinéticos) incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, GS-9350, y SPI-452.

15 Ritonavir es el 5-tiazolilmetil éster de ácido [5S-(5S\*,8R\*,10R\*,11R\*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metil-etil)-1-1[2-(1-metil-etil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis-(fenil-metil)-2,4,7,12-tetra-aza-tridecan-13-oico, y está disponible en Abbott Laboratories de Abbott Park, Illinois, como Norvir. Ritonavir es un inhibidor de proteasa de VIH indicado con otros agentes anti-retrovirales para el tratamiento de la infección por VIH. Ritonavir también inhibe el metabolismo de fármacos mediado por P450, así como el sistema de transporte celular de P-glicoproteína (Pgp), dando como resultado de esta manera mayores concentraciones del compuesto activo dentro del organismo.

20 GS-9350 es un compuesto que está siendo desarrollado por Gilead Sciences de Foster City, California, como un potenciador farmacológico.

SPI-452 es un compuesto que está siendo desarrollado por Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Maryland, como un potenciador farmacológico.

25 En una modalidad, se utiliza un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II, en combinación con ritonavir. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula IA se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir se formula como una composición oral. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de Fórmula IA formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula IA se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir se formula como una composición inyectable. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de Fórmula IA, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir formulado como una composición inyectable.

30 En otra modalidad, se utiliza un compuesto de Fórmula I en combinación con GS-9350. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula I se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 se formula como una composición oral. En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula I se

formula como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 se formula como una composición inyectable. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de Fórmula I, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 formulado como una composición inyectable.

5 En una modalidad, se utiliza un compuesto de la Fórmula I, en combinación con SPI-452. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula I se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 se formula como una composición oral. En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de Fórmula I, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula I se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 se formula como una composición inyectable.  
10 En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de Fórmula I, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 formulado como una composición inyectable.

En una modalidad de la presente invención, un compuesto de Fórmula I se utiliza en combinación con los compuestos que se encuentran en la Publicación Internacional del TCP n.º PCT/CN2011/0013021 anteriormente presentada, la cual se incorpora a la presente como referencia.

15 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento, se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como sea determinado de otra manera por un experto ordinario en este campo.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada al menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, procedimiento que comprende administrar a un mamífero diagnosticado con dicha infección viral o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de Fórmula I.  
20

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada al menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo procedimiento comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de Fórmula I, en el que dicho virus mencionado es un virus VIH. En algunas modalidades, el virus VIH es el virus VIH-1.  
25

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada al menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo procedimiento comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de Fórmula I, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra VIH.  
30

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada al menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo procedimiento comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de la Fórmula I, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus VIH, en el que dicho agente activo contra el virus VIH se selecciona a partir de inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos; inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleótidos; inhibidores de proteasa; inhibidores de entrada, de unión, y de fusión; inhibidores de integrasa; inhibidores de maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.  
35  
40

En las modalidades adicionales, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona a partir de los compuestos mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej. n.º	Estructura Progenitora	Nombre químico
18		Ácido 4-[[[(1R,2R,5R,10S,13R, 14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-[[[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11,8,0,0,2,10].0,0,5,9].0,0,14,19]-henicos-8-en-17-il]-oxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos sintéticos, los Esquemas Generales, y los Ejemplos descritos más adelante.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se seleccionan a partir de los compuestos mostrados en la Tabla 2.

## 5 **Procedimientos sintéticos**

Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles, empleando los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan las condiciones del procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden emplear otras condiciones del procedimiento, a menos que se informe de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, los procedimientos de esta invención pueden emplear los grupos protectores que impidan que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el presente documento.

Adicionalmente, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales, y estos compuestos se pueden preparar o aislar como los estereoisómeros puros, es decir, como los enantiómeros o diaestereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en este campo. De una manera alternativa, las mezclas racémicas de estos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos o mediante modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles con los proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Ernka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Otros se pueden preparar mediante los procedimientos o las modificaciones obvias de los mismos descritos en los textos de referencia convencionales, tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª Edición), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, en términos generales dentro de un intervalo de temperatura de -78 °C a 200 °C. Además, excepto como sean empleados en los Ejemplos o como se especifique de otra manera, los tiempos y las condiciones de reacción pretenden ser aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica, dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 110 °C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan ejecutar durante la noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico", y "disolvente inerte", cada uno significa un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se estén describiendo en conjunto con los mismos, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidro-furanilo ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina, y similares.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en el presente documento se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada o cromatografía de capa gruesa o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento adecuados se pueden tener mediante una referencia a los ejemplos que se encuentran más adelante en el presente documento. Sin embargo, también se pueden emplear otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) se pueden resolver mediante los procedimientos conocidos por los expertos en este campo, por ejemplo mediante la formación de sales o complejos diaestereoisoméricos, los cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de la formación de derivados

- 5 diaestereoisoméricos, los cuales se puede separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gases-líquidos o de líquidos; la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida por la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un medio ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral enlazado o en la presencia de un disolvente quiral. De una manera alternativa, un enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica, utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes o mediante la conversión de un enantiómero hasta otro por medio de transformación asimétrica.

### Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de elaborar y utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero ámbito de la invención, sino que más bien se presentan para propósitos ilustrativos. En los Ejemplos que se encuentran más adelante y en los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.
- 15 ac. = acuoso  
 µl = microlitro  
 µM = micromolar  
 RMN = resonancia magnética nuclear  
 boc = *terc*-butoxicarbonilo
- 20 a = amplia  
 Cbz = benciloxicarbonilo  
 d = doblete  
 δ = cambio químico  
 °C = grados Celsius
- 25 DCM = diclorometano  
 dd = doblete de dobletes  
 DMEM = Medio de Eagle Modificado por Dulbecco  
 DMF = N,N-dimetilformamida  
 DMSO = sulfóxido de dimetilo
- 30 EtOAc = acetato de etilo  
 g = gramos  
 h o hr = horas  
 HCV = virus de hepatitis C  
 HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
- 35 Hz = hertz  
 IU = Unidades Internacionales  
 CI<sub>50</sub> = concentración inhibitoria con una inhibición del 50 %  
 J = constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique de otra manera)  
 m = multiplete
- 40 M = molar  
 M+H<sup>+</sup> = pico de espectro de masas de progenitor más H<sup>+</sup>

mg = miligramo

min = minuto

ml = mililitro

mM = milimolar

5 mmol = milimol

EM = espectro de masas

nm = nanomolar

ppm = partes por millón

c.s. = cantidad suficiente

10 s = singlete

TA = temperatura ambiente

sat. = saturado

t = triplete

TFA = ácido trifluoro-acético

#### 15 **Descripción del Equipo**

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-III 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), a (amplia).

20 Los espectros de masas (EM) analíticos de baja resolución se registraron en un Agilent 1200 HPLC/6110 o en un Agilent 1200 HPLC/6130, utilizando una SunFire C18, 4,6 x 50 ml, 3,5 μm, utilizando un procedimiento de elución en gradiente.

Disolvente: ácido trifluoroacético (TFA) al 0,01 % en agua;

Disolvente B: ácido trifluoroacético (TFA) al 0,01 % en acetonitrilo;

25 Constante A durante 1,2 min, seguidos por el 5 % al 95 % o del 20 % al 95 % de B durante 4 min.

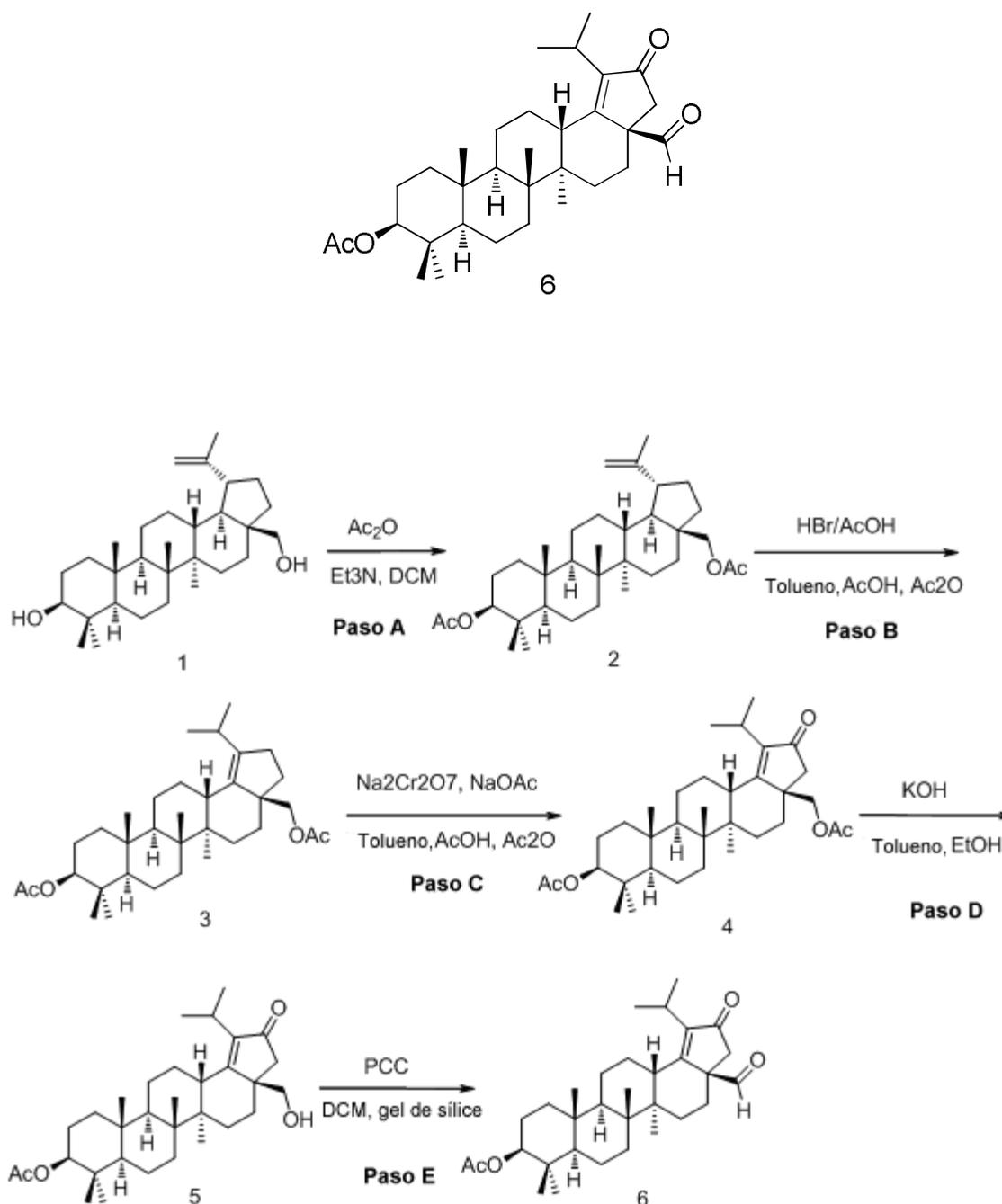
#### **Esquemas y Procedimientos Experimentales**

Los siguientes esquemas y procedimientos ilustran la manera en que se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los disolventes y condiciones de reacción específicos referidos también son ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Los compuestos no descritos son aquellos comercialmente disponibles o bien son preparados fácilmente por un experto en la materia utilizando los materiales de partida disponibles. Los Ejemplos que se dan a conocer en el presente documento son para propósitos ilustrativos solamente y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Todos los ejemplos exhibieron valores Cl<sub>50</sub> de LHIV de entre 1 μM y 1 nM utilizando el ensayo que se da a conocer en el presente documento.

35 Para varios de los Ejemplos, la estereoquímica del alcohol secundario C28, cuando estuvo presente, no se confirmó definitivamente con respecto a su configuración absoluta. A menos que se informe de otra manera, los compuestos ejemplificados en el presente documento solicitud se aislaron como los estereoisómeros ópticamente puros, e inicialmente se asignaron a una configuración como se encuentra dibujada. Existe la posibilidad de que algunos de éstos puedan estar enlistados como la estereoquímica opuesta en la única posición C28 como se muestra. Esto de ninguna manera significa que se limite el ámbito de la invención o la utilidad de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos adicionales contenidos dentro se determinaron por tener la configuración mostrada mediante los procedimientos espectroscópicos bien conocidos por los expertos en este campo, incluyendo, pero no limitándose a, los procedimientos de RMN 1D y 2D, dicroísmo circular vibracional, y cristalografía de rayos-X. Estos ejemplos y los procedimientos para elaborar ambos diaestereómeros deben servir para ejemplificar claramente que los estereoisómeros puros de tanto la configuración R como S en la posición C28 se obtienen, se separan y se caracterizan fácilmente, y cualesquiera ejemplos no definidos restantes se podrían confirmar mediante procedimientos similares bien conocidos por un experto en la materia.

45

Síntesis del aldehído Intermedio 6.

**Paso A: Intermedio 2**

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

A una solución del Intermedio 1 (20 g, 45,2 mmol), 4-dimetilamino-piridina (DMAP, 1,66 g, 13,6 mmol), y  $\text{Et}_3\text{N}$  (63 ml, 136 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{DCM}$ , 100 ml), a temperatura ambiente, se le agregó anhídrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , 17,1 ml, 113 mmol). Después de que se calentó a reflujo durante la noche, y se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se lavó después con agua (50 ml, 2 veces), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de retirar la mayor parte del disolvente orgánico a presión reducida, se agregó etanol anhidro (50 ml), y los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración como un sólido de color blanco (intermedio 2, 20 g, 84 %).  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,69 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,51-4,43 (1H, m), 4,25 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,85 (1H, d,  $J = 10,8$  Hz), 2,49-2,40 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,98-0,77 (42H, m).  $\text{CL/EM}$ :  $m/z$  calculado 526,4, encontrado 527,7 ( $\text{M} + 1$ )+.

10

15

**Paso B: Intermedio 3**

Acetato de ((3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-metilo

- 5 Se agregó HBr en ácido acético (40 ml, 33 %) a una suspensión del Intermedio 2 (20 g, 38 mmol) en tolueno (40 ml), Ac<sub>2</sub>O (40 ml), y ácido acético (AcOH, 40 ml) previamente calentada a 105 °C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a esta temperatura durante 1,5 h. Después de enfriarse, se agregó acetato de sodio (24 g), y la mezcla de reacción resultante se evaporó a sequedad. El residuo de color marrón pálido se absorbió en DCM (200 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad a presión reducida, para proporcionar un residuo, el cual después se recrystalizó a partir de etanol (EtOH, 95 %) y DCM, para proporcionar el Intermedio 3 (13,8 g, 69 %), como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,50-4,46 (1H, m), 4,02 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,98 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,18-3,10 (1H, m), 2,43-2,40 (1H, m), 2,26-2,22 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,00-1,95 (1H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,77-0,83 (39 H, m). CL/EM: m/z calculado 526,4, encontrado 549,2 (M+Na)+.

**Paso C: Intermedio 4**

- 15 Acetato de ((3a*R*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-metilo

- Una mezcla del Intermedio 3 (7 g, 13,29 mmol), acetato de sodio (NaOAc, 6,21 g, 76 mmol), y dihidrato de dicromato de sodio (4,75 g, 15,95 mmol) en tolueno anhidro (90 ml), AcOH (119 ml), y Ac<sub>2</sub>O (29 ml), se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se dividió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 250 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con: agua (100 ml), una solución saturada de carbonato de sodio (100 ml, 2 veces), y salmuera (100 ml, 2 veces), después se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida, para proporcionar un aceite pegajoso. El aceite pegajoso se trituró con metanol (250 ml), y los precipitados se recolectaron para dar el Intermedio 4 (6 g, 11,1 mmol, 83 %), como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,52-4,46 (1H, m), 4,33 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 4,06 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 3,21-3,16 (1H, m), 2,86 (1H, dd, *J* = 12,8, 3,2 Hz), 2,42-2,36 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,94-0,84 (40H, m). CL/EM: m/z calculado 540,4, encontrado 563,3 (M + Na)+.

**Paso D: Intermedio 5**

Acetato de (3a*R*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-3a-(Hidroxi-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo.

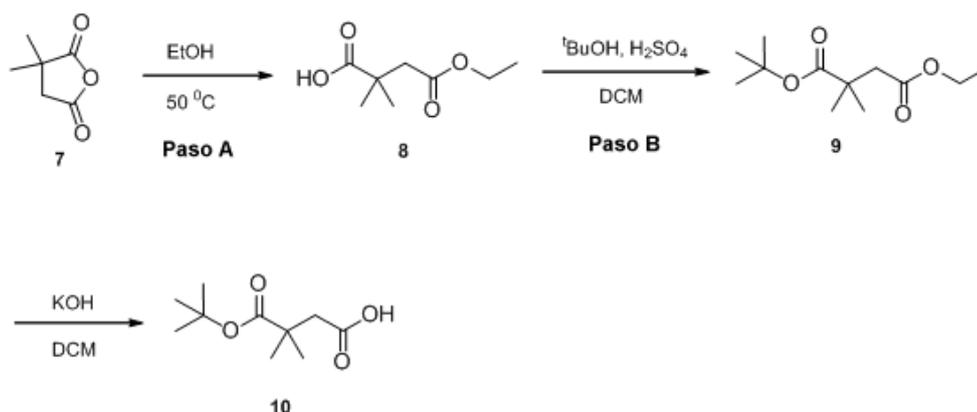
- 30 Una mezcla del Intermedio 4 (7 g, 12,94 mmol) e hidróxido de potasio (KOH, 0,872 g, 15,5 mmol) en EtOH (200 ml), y tolueno (200 ml), se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso (1 N) a un pH de 7, y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se absorbió en agua y una pequeña cantidad de acetona. Los precipitados se recolectaron y después se lavó con agua, y se secó al vacío, para obtener el Intermedio 5 (6,0 g, 93 %), como un sólido de color blanco. CL/EM: m/z calculado 498,4, encontrado 499,3 (M + 1)+.

**Paso E: Intermedio 6**

Acetato de (3a*R*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

- 40 A una solución del Intermedio 5 (5,1 g, 10,23 mili-moles) en diclorometano (DCM) (300 ml), a temperatura ambiente, se agregaron cloro-cromato de piridinio (PCC, 6,61 g, 30,7 mmol), y gel de sílice (6,6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se inactivó con agua, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a presión reducida, para proporcionar un producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 1:10 a 1:5), para proporcionar el Intermedio 6 (4,2 g, 83 %), como un sólido de color blanco. CL/EM: m/z calculado 496,4, encontrado 497,2 (M + 1)+.

La síntesis del oxo-butanoato intermedio 10 se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes procedimientos.

**Paso A: Intermedio 8***Ácido 4-etoxi-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico*

5 Una solución de la 3,3-dimetil-dihidro-furan-2,5-diona **7** (25 g, 195 mmol) en EtOH anhidro (150 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida con un evaporador giratorio, y el residuo se trituroó con hexano a -50 °C para proporcionar el Intermedio **8** (25 g, 133 mmol, 67,9 %), como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,13-4,18 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,62 (2H, s), 1,28 (6H, s), 1,32-1,25 (3H, t, *J* = 7,6 Hz). CL/EM: m/z calculado 174,1, encontrado 173,1 (M-1)-.

**Paso B: Intermedio 9**10 *4-etil-2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo*

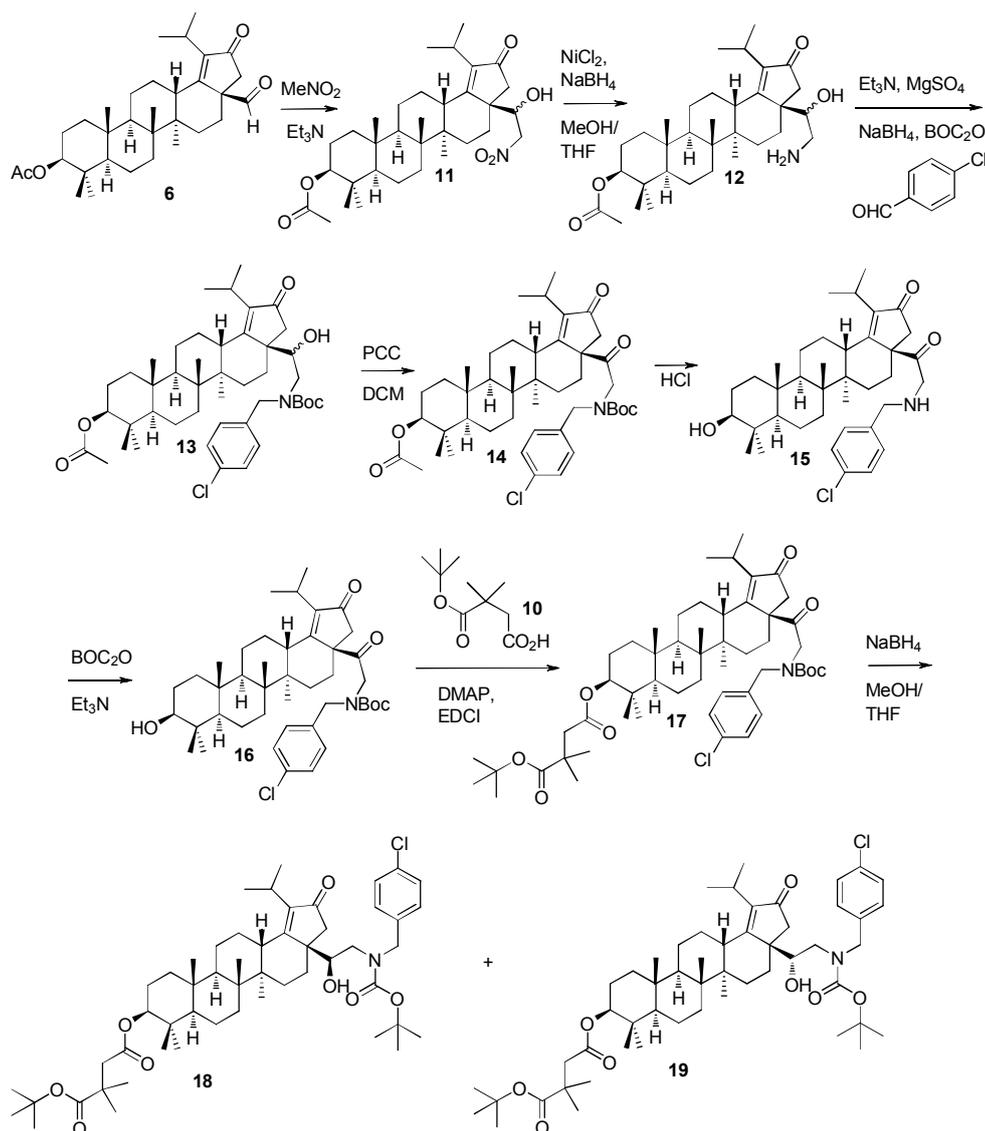
15 A una mezcla del Intermedio **8** (20 g, 109 mmol), sulfato de magnesio (52,5 g, 436 mmol), y *tert*-butanol (60 ml) en diclorometano (DCM) (480 ml), se le agregó ácido sulfúrico (8,72 ml, 164 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y agua (300 ml). Se agregó diclorometano (DCM) para extraer el producto deseado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el Intermedio **9** (19 g, 83 mmol, 80 %), como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,02-4,08 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,46 (2H, s), 1,07 (9H, s), 1,14-1,20 (9H, m). CL/EM: m/z calculado 230,2, encontrado 253,1 (M+Na)+.

**Paso C: Intermedio 10***Ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico*

20 A una solución del Intermedio **9** (10 g, 41,3 mmol) en EtOH (200 ml), se le agregó hidróxido de potasio (12,86 g, 206 mmol) en agua (100 ml), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 con HCl 1N. La solución resultante se extrajo con éter (300 ml), y la fase de éter se secó y se concentró, para proporcionar un producto en bruto, el cual se recristalizó a partir de hexano a -10 °C para proporcionar el Intermedio **10** (4 g, 19,78 mmol, 47,9 %), como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,58 (2H, s), 1,43 (9H, s), 1,25 (6H, s). CL/EM: m/z calculado 202,1, encontrado 201,1 (M-1)-.

25

Síntesis de los intermedios diaestereoméricos **18** y **19**.



### Paso A: Intermedio 11

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-Acetato de isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

- 5 A una mezcla del acetato de (3b)-21,28-dioxolup-18-en-3-ilo (**6**) (25 g, 50,3 mmol) y nitro-metano (150 ml, 2782 mmol) agitada a temperatura ambiente, se le agregó trietilamina (75 ml, 538 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter de petróleo/EtOAc (2:1, 100 ml), para dar el producto (24 g, 43,0 mmol, 85 % de rendimiento), como un sólido de color blanco. CL/EM: m/z calculado 557,4, encontrado 558,2 (M+1)<sup>+</sup>.

### 10 Paso B: Intermedio 12

Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

- 15 A una solución del **11** (15,0 g, 26,9 mmol) en metanol (300 ml), se le agregó NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (9,59 g, 40,3 mili-moles) a -5 °C, y se agregó lentamente borohidruro de sodio (10,17 g, 269 mmol) a 5~10 °C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a -5 °C (temperatura del baño) durante 30 min. La mezcla después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (200 ml), se diluyó con EtOAc (1500 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml), agua (800 ml), salmuera (800 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar un sólido, el cual se lavó con éter de petróleo para dar el **12** (14 g, 24,40 mmol, 91 % de rendimiento), como un sólido de color blanco. CL/EM: m/z calculado 527,4, encontrado 528,3 (M+1)<sup>+</sup>.

**Paso C: Intermedio 13**

Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terc-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

- 5 A una solución del **12** (8 g, 14,58 mmol), trietilamina (0,813 ml, 5,83 mmol), y MgSO<sub>4</sub> (2,63 g, 21,87 mmol) en metanol (225 ml), agitada a temperatura ambiente, se le agregó 4-cloro-benzaldehído (2,056 ml, 17,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se enfrió a -5 °C, y se agregó NaBH<sub>4</sub> en pequeñas porciones durante 10 min, y se agitó durante 30 min. Seguido a esto, se agregó Boc<sub>2</sub>O (4,06 ml, 17,50 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml), y los sólidos se recolectaron y se secaron para dar el **13** (7 g, 8,56 mmol, 58,7 % de rendimiento) como una espuma de color blanco. CL/EM: m/z calculado 751,5, encontrado 774,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Paso D: Intermedio 14**

Acetato (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terc-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

- 15 A una mezcla del **13** (25 g, 29,9 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml), se le agregaron PCC (50 g, 232 mmol), y gel de sílice 50 g. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se retiraron mediante filtración para obtener una solución de color negro, la cual se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (10:1), para proporcionar el **14** (20 g, 23,99 mmol, 80 % de rendimiento), como un sólido de color blanco. CL/EM: m/z calculado 749,4, encontrado 772,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Paso E: Intermedio 15**

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

- 25 A una solución del **14** en 1,4-dioxano (200 ml) y metanol (200 ml) agitada a temperatura ambiente, se le agregó HCl (100 ml) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 45 °C. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con acetona para dar el **15** (12,5 g, 17,45 mmol, 87 % de rendimiento) como una espuma de color blanco. CL/EM: m/z calculado 607,38, encontrado 608,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Paso F: Intermedio 16**

4-cloro-bencil-(2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-oxo-etil)-carbamato de terc-butilo

- 30 A una solución del **15** (6 g, 9,86 mmol), y Et<sub>3</sub>N (5,50 ml, 39,5 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) agitada a temperatura ambiente, se le agregó Boc<sub>2</sub>O (2,290 ml, 9,86 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A partir de la TLC, la reacción se terminó. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto **16** (6 g, 8,47 mmol, 86 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

**Paso G: Intermedio 17**

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terc-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terc-butilo

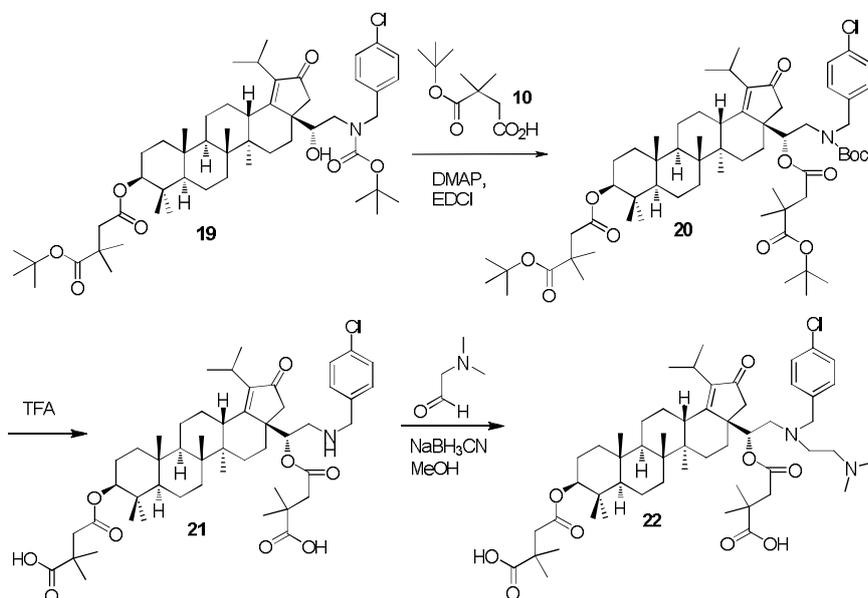
- 40 A una solución del **10** (5,14 g, 25,4 mmol), DMAP (5,17 g, 42,3 mmol), y el **16** (6 g, 8,47 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml), agitada a temperatura ambiente, se le agregó EDC (8,12 g, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida, como se monitoreó mediante TLC. Después de que se terminó la reacción, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc, 12:1 a 5:1), para dar el **17** (5,4 g, 6,05 mmol, 71,4 % de rendimiento), como un sólido de color blanco claro. La RMN de protones consiste en una mezcla de rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,34 - 7,24 (m, 2 H), 7,23 - 7,08 (m, 2 H), 4,63 - 4,29 (m, 3 H), 4,11 - 3,39 (m, 2 H), 3,28 - 3,06 (m, 1 H), 2,69 - 0,69 (m, 68 H).

**Paso H: Intermedios 18 y 19**

- 50 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(terc-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terc-butilo (18) y 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(terc-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-

*isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 1-terc-butilo (19)*

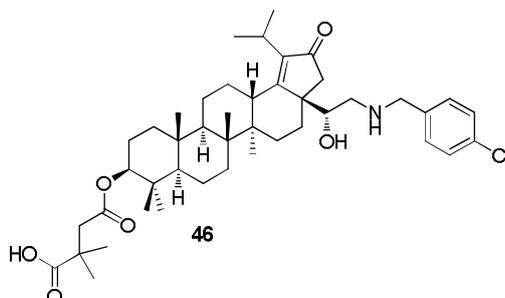
A una solución del **17** (1,5 g, 1,680 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (THF) (10,00 ml) agitada a 0 °C, se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0,127 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que desapareció el material de partida (aproximadamente 2 horas), como se monitoreó mediante TLC. Al completarse, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc, 7:1 a 5:1), para dar el diaestereómero con la configuración S, 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((*tert*-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-*tert*-butilo (**18**) (700 mg, 0,782 mmol, 46,6 % de rendimiento), y el diaestereómero con la configuración R, 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((*tert*-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-*tert*-butilo (**19**) (500 mg, 0,559 mmol, 33,3 % de rendimiento), ambos como sólidos de color blancos claros. Para el **18**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 - 7,24 (m, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,87 - 4,57 (m, 1 H), 4,51 (dd, *J* = 5,3, 11,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,13 (m, 2 H), 3,43 - 3,05 (m, 3 H), 2,97 - 2,78 (m, 1 H), 2,62 - 2,47 (m, 2 H), 2,47 - 2,29 (m, 1 H), 2,01 - 0,70 (m, 64 H); CL/EM: m/z calculado 893,6, encontrado 916,5 (M+Na)<sup>+</sup>. Para el **19**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 - 7,23 (m, 2 H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,56 - 4,14 (m, 4 H), 3,45 - 3,18 (m, 1 H), 3,15 - 2,97 (m, 1 H), 2,76 - 0,71 (m, 69 H); CL/EM: m/z calculado 893,6, encontrado 916,7 (M+Na)<sup>+</sup>.



20

**Ejemplo de referencia 14: Compuesto 46**

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



25

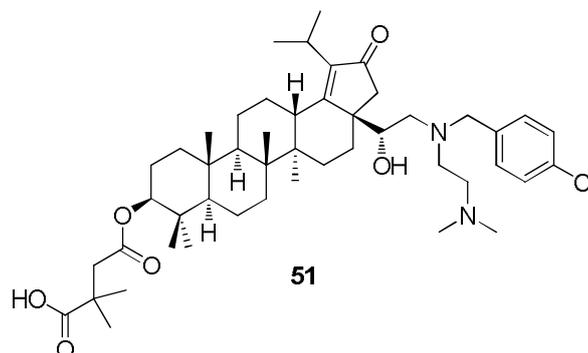
A una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((*tert*-butoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-*tert*-butilo (**19**) (300 mg, 0,335 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) agitada a temperatura ambiente se le agregó ácido trifluoroacético (TFA) (15 ml, 195 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que las CLEM y TLC

30

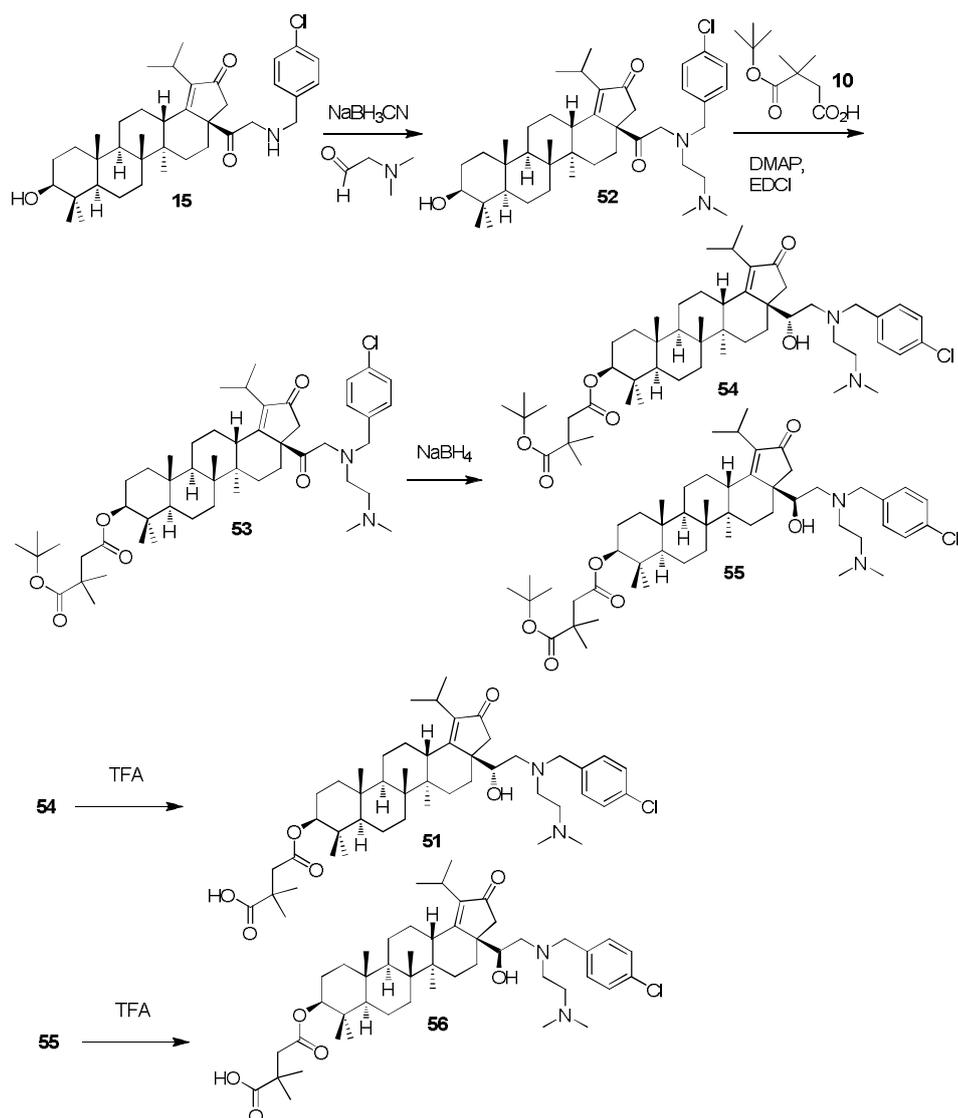
indicaron que desapareció el SM. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**46**) (100 mg, 0,135 mmol, 40,4 % de rendimiento) como una sal del ácido trifluoro-acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,38 - 7,18 (m, 4 H), 4,54 - 4,42 (m, 1 H), 4,28 - 4,14 (m, 1 H), 3,93 - 3,70 (m, 2 H), 3,19 - 3,00 (m, 1 H), 2,75 - 0,69 (m, 52 H); CL/EM: m/z calculado 737,4, encontrado 738,2 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18: Compuesto 51

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



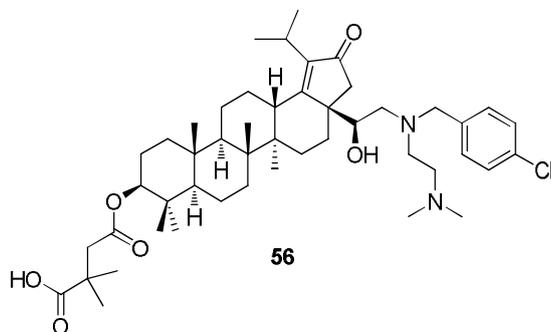
A una solución del 2-(dimetilamino)-acetaldehído, clorhidrato (6,75 g, 54,6 mmol) en metanol (20 ml), se le agregó ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido trifluoro-acético (**46**) (9,5 g, 10,92 mmol). El pH se ajustó a 7-8 con Et<sub>3</sub>N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se agregó cianoborohidruro de sodio (0,686 g, 10,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se terminó, se agregaron agua (15 ml), y EtOAc (15 ml), y después la fase orgánica se retiró y se concentró a presión reducida. El producto se extrajo con EtOAc (80 ml, 3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (DCM:EtOAc=2:1 a 1:1, después DCM:MeOH = 100:1 a 20:1), para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**51**) (6 g, 7,41 mmol, 67,9 % de rendimiento), como un sólido de color blanco. Los múltiples lotes de este material (se combinaron 95 g), se disuelve en 600 ml de diclorometano (DCM), y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (400 ml, 3 veces), y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. Los sólidos se lavaron con una mezcla de EtOAc: éter de petróleo (600 ml), y se filtró seguida por liofilización, para proporcionar el compuesto final del título, 62 g como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 7,47 - 7,29 (m, 4 H), 4,48 (dd, J = 5,8, 10,3 Hz, 1 H), 4,15 - 4,04 (m, 1 H), 3,80 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,57 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,21 - 2,82 (m, 5 H), 2,72 - 2,41 (m, 9 H), 2,37 - 2,05 (m, 4 H), 2,05 - 0,74 (m, 45 H); CL/EM: m/z calculado 808,5, encontrado 809,5 (M+1)<sup>+</sup>.



**Ejemplo de referencia 19: Compuesto 56**

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

5



**Paso A: Compuesto 52**

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

10

A una solución de 2-(dimetilamino)-acetaldehído (4,79 g, 38,8 mmol) en metanol (50 ml), y 1,2-dicloro-etano (DCE) (25 ml), se le agregó (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-cloro-bencil-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-3a,4,5,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidro-3H-ciclopenta-[a]-crisen-2(5bH)-ona (**15**) (5 g, 7,75 mmol) a 0 °C. El pH se ajustó a 7 con Et<sub>3</sub>N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó ciano-borohidruro de sodio (0,487 g, 7,75 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (40 ml), y se extrajo con diclorometano (DCM) (60 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró para proporcionar el producto en bruto de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a,4,5,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidro-3H-ciclopenta-[a]-crisen-2(5bH)-ona (**52**) (5 g, 5,89 mmol, 76 % de rendimiento), como un sólido amarillo claro, el cual se utilizó en el siguiente paso. CL/EM: m/z calculado 678,5, encontrado 679,3 (M+1)<sup>+</sup>.

### **Paso B: Compuesto 53**

*2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)*

A una solución del ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (11,91 g, 58,9 mmol), N,N-dimetil-piridin-4-amina (4,50 g, 36,8 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml), se agregó EDC (11,29 g, 58,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se agregó (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona (**52**) (5 g, 7,36 mmol). Al completarse, la mezcla se lavó con HCl 2M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para dar el producto en bruto. El producto se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando diclorometano (DCM)/metanol (20:1), para proporcionar el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo (**53**) (1,8 g, 1,917 mmol, 26,1 % de rendimiento), como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,27 (s, 4 H), 4,60 - 4,39 (m, 1 H), 3,82 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,50 - 3,05 (m, 3 H), 2,82 - 2,63 (m, 2 H), 2,63 - 0,53 (m, 67 H).

### **Paso C: Compuestos 54 y 55**

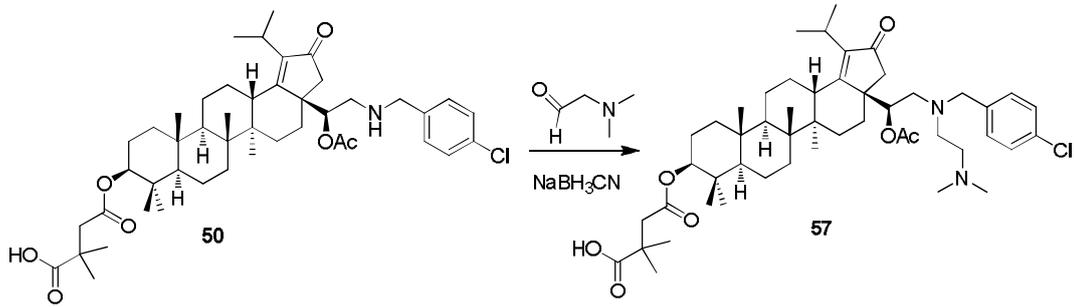
*4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo (54), y 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo (55)*

A una solución del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo (**53**) (1,5 g, 1,737 mmol) en metanol (10 ml), se agregó NaBH<sub>4</sub> (0,131 g, 3,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se extrajo con diclorometano (DCM), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el producto en bruto. Éste se purificó mediante HPLC de preparación después se purificó mediante SFC para obtener el **54** (230 mg, 15 %), y el **55** (360 mg 23 %). Durante el **54**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,45 - 7,18 (m, 4 H), 4,49 (dd, J = 5,6, 10,7 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,92 - 3,47 (m, 3 H), 3,46 - 0,45 (m, 72 H); CL/EM: m/z calculado 864,6, encontrado 865,4 (M+1)<sup>+</sup>. Durante el **55**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,37 - 7,19 (m, 4 H), 4,50 (dd, J = 5,5, 10,5 Hz, 1 H), 4,18 - 3,98 (m, 1 H), 3,75 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,55 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,29 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 2,97 (m, 1 H), 2,81 - 0,63 (m, 70 H); CL/EM: m/z calculado 864,6, encontrado 865,9 (M+1)<sup>+</sup>.

### **Paso D: Compuesto 56**

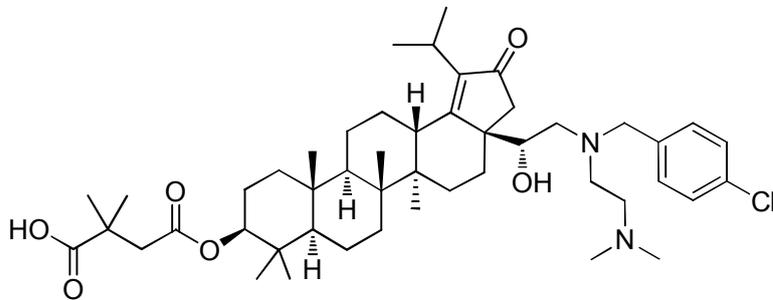
*Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetilamino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico*

A una solución del **55** (360 mg, 0,416 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el compuesto del título **56** como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (300 mg, 0,285 mmol, 68,6 % de rendimiento), como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 7,58 - 7,34 (m, 4 H), 4,50 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,23 - 4,10 (m, 1 H), 4,09 - 3,74 (m, 2 H), 3,58 - 3,12 (m, 3 H), 3,12 - 2,37 (m, 10 H), 2,12 - 0,67 (m, 50 H); CL/EM: m/z calculado 808,5, encontrado 809,3 (M+1)<sup>+</sup>.



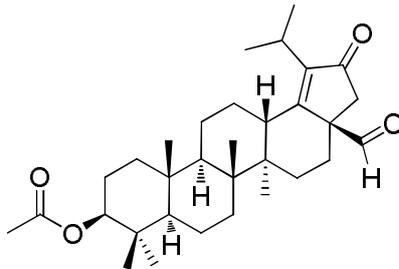
Después de la descripción anterior de los procedimientos de síntesis para los compuestos descritos en el presente documento, se proporciona, un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:

5



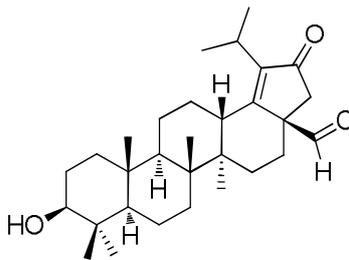
que cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:

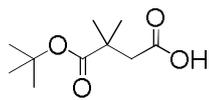


10

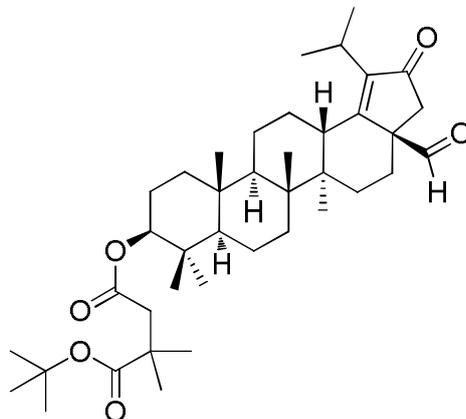
en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



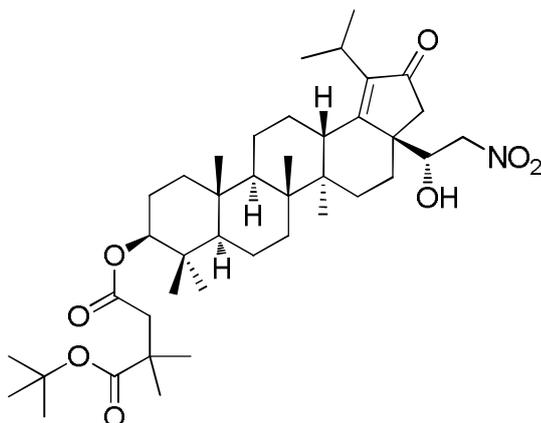
(2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:



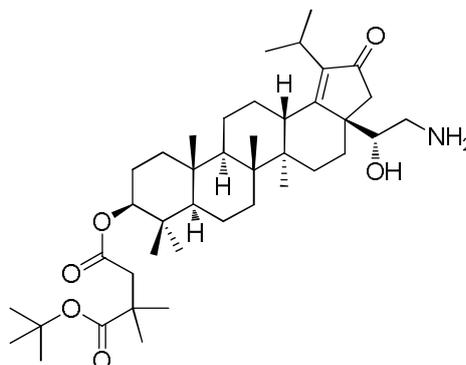
en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



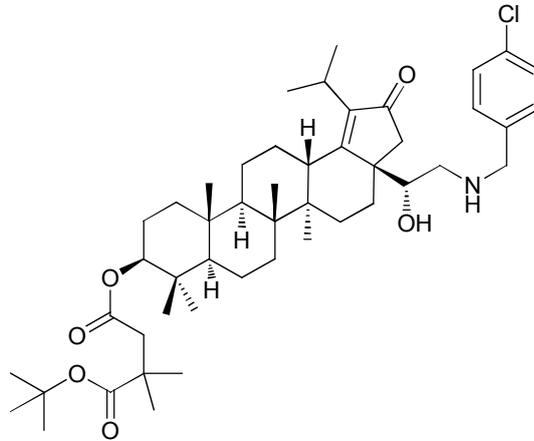
- 5 (3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral, una base opcional, y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



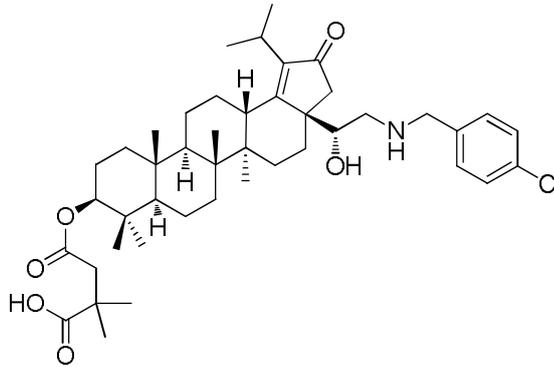
- 10 (4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



(5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:

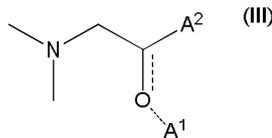


(6) acidificar el compuesto producto del paso (5), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



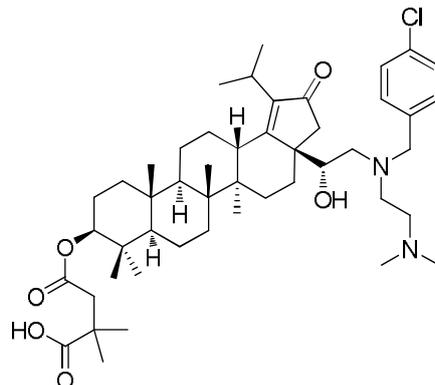
5

(7) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (6) con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:



10

en la que A<sup>1</sup> está ya sea opcionalmente ausente o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metilo, y etilo; y A<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, y -SO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:

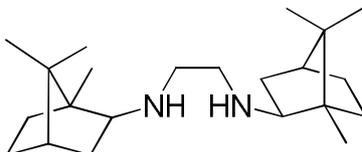


- Como se conocerá sabido por un experto en la materia después de leer los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, y los pasos de procedimiento descritos anteriormente y más adelante, se pueden utilizar varios componentes químicos adecuados para llevar a cabo los pasos del procedimiento. Estos componentes químicos adecuados se pueden utilizar de una manera intercambiable con la descripción de cualquier paso de procedimiento descrito en el presente documento de acuerdo con el conocimiento en la materia.
- 5 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente orgánico.
- 10 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofuran, acetato de tetrahidrofurano, etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, *terc*-butanol, tolueno, acetonitrilo, y *terc*-butil metil éter.
- 15 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el primer catalizador de metal del paso (1) es un haluro de metal.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el primer catalizador de metal del paso (1) es tetracloruro de zirconio.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el cloruro de ácido del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en cloruro de benzoílo y cloruro de metoxibenzoílo.
- 20 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el cloruro de ácido del paso (2) es cloruro de metoxibenzoílo.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (2) es un agente de acoplamiento de amina terciaria.
- 25 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietilamina, N,N-di-isopropil-etilamina, y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (2) es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida.
- 30 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (2) es trietilamina.
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Zn, Co, Cu, Mg, y CR.
- 35 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Cu(I) y Cu(II).
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende Cu(I).
- 40 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en acetato de cobre(I) y acetato de Cu(II).
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(I).
- 45 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(II).
- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la base opcional del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.
- 50 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la base

opcional del paso (3) es  $i\text{PR}_2\text{Net}$ .

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el ligando quiral del paso (3) es un derivado de S-Alcanfor.

- 5 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el ligando quiral del paso (3) es un compuesto que tiene la estructura:



Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el tercer catalizador de metal del paso (4) se selecciona a partir del grupo que consiste en Níquel de Raney, níquel, cloruro de níquel, aluminio, paladio, cobre, zinc, cromo, iridio, rodio, platino, y combinaciones de los mismos.

- 10 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el tercer catalizador de metal del paso (4) es Níquel de Raney.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidrógeno del paso (4) es gas de hidrógeno.

- 15 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) es  $\text{NaBH}_4$ .

- 20 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) es  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el ácido del paso (6) se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido trifluoro-acético, HCl, y ácido tricloroacético,

- 25 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el ácido del paso (6) es ácido trifluoro-acético.

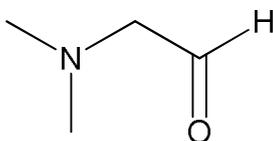
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el  $\text{A}^2$  del paso (7) es  $-\text{SO}_3\text{Na}$ .

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el  $\text{A}^2$  del paso (7) es  $-\text{H}$ .

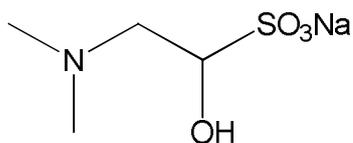
- 30 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el  $\text{A}^1$  del paso (7) está ausente.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el  $\text{A}^1$  del paso (7) es  $-\text{H}$ .

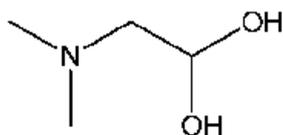
- 35 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



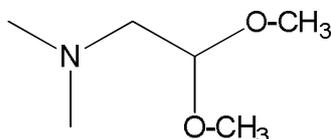
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



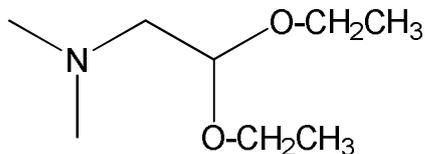
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



- 5 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



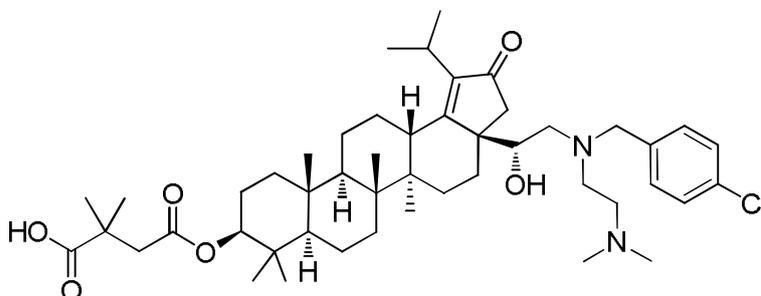
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



- 10 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (7) es un borohidruro.

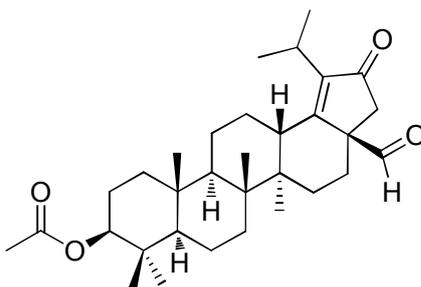
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (7) es  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

- 15 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:

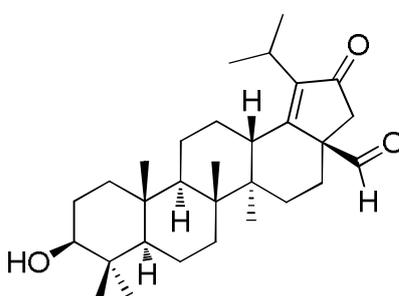


- 20 que comprende los pasos de:

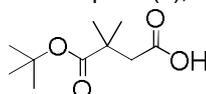
(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:



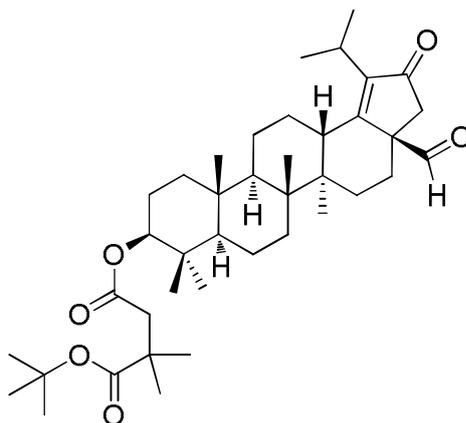
en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



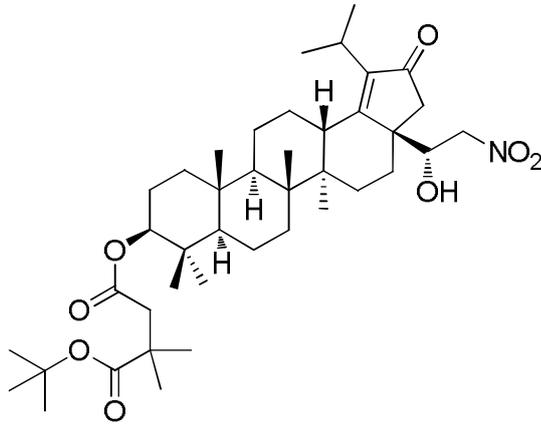
- 5 (2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:



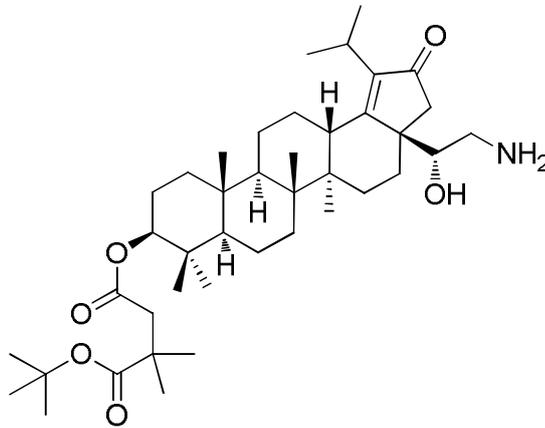
en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



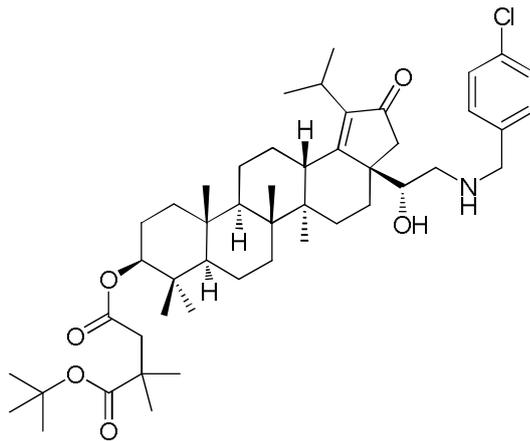
- 10 (3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral y una base y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



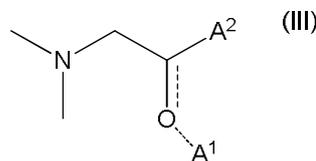
(4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



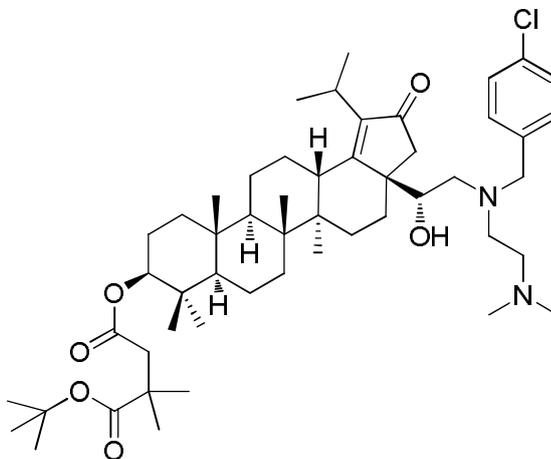
5 (5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal y una amina terciaria, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



(6) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (5) con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:

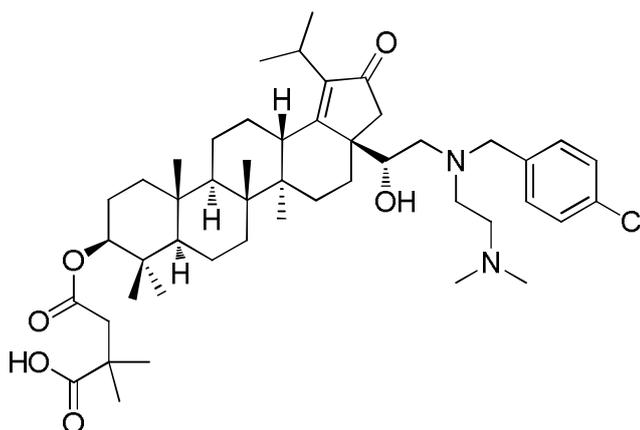


en la que A<sup>1</sup> está ya sea opcionalmente ausente o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metilo, y etilo; y A<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metoxilo, etoxilo, y -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



5

(7) acidificar el compuesto producto del paso (6), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



10 Con respecto a los procedimientos de síntesis en el presente documento, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente.

Además, se desvela, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente orgánico.

15 Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un disolvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofurano, acetato de tetrahidrofurano, etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, *terc*-butanol, tolueno, acetonitrilo, y *terc*-butil metil éter.

20 Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la base del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.

Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la base del paso (3) es <sup>i</sup>PR<sub>2</sub>Net.

25 Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietilamina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida.

Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina

terciaria del paso (5) es trietilamina.

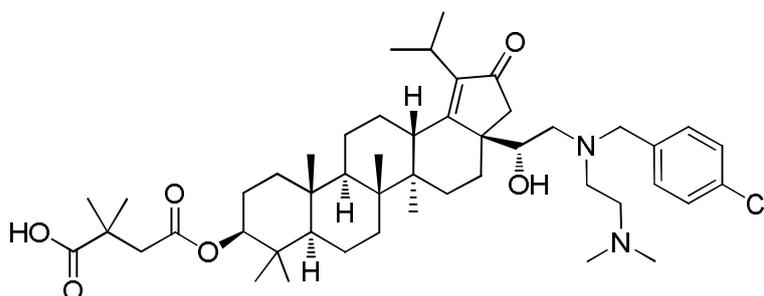
Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

5 Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que el hidruro de metal del paso (5) es  $\text{NaBH}_4$ .

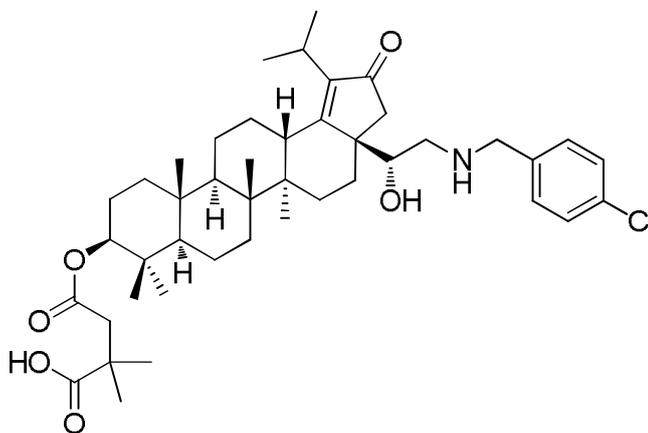
Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en la que la amina terciaria del paso (6) es trietilamina.

10 Además se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:



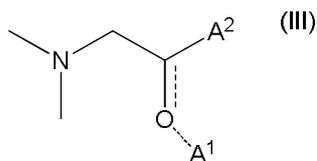
que comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



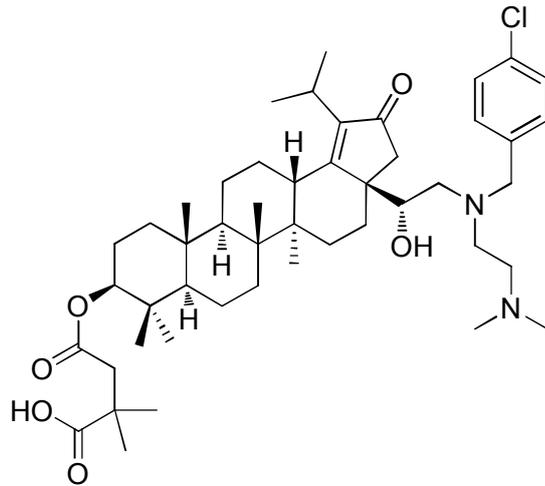
15

con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la Fórmula III:

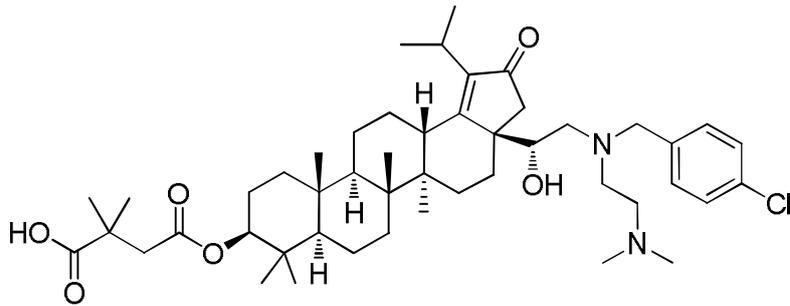


20

en la que  $A^1$  está ya sea opcionalmente ausente o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metilo, y etilo; y  $A^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, y  $-\text{SO}_3\text{Na}^+$ ; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



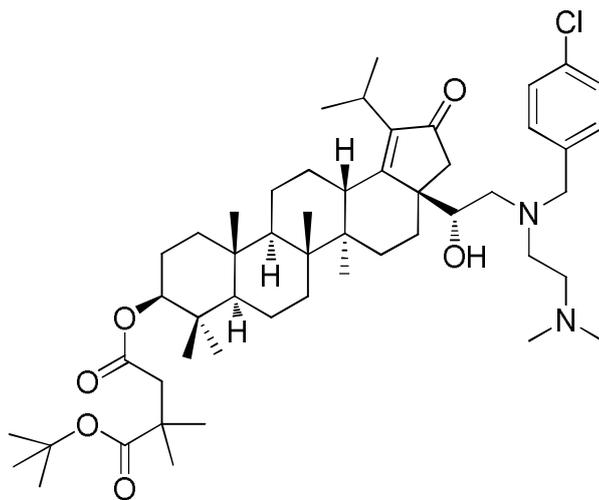
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:



5

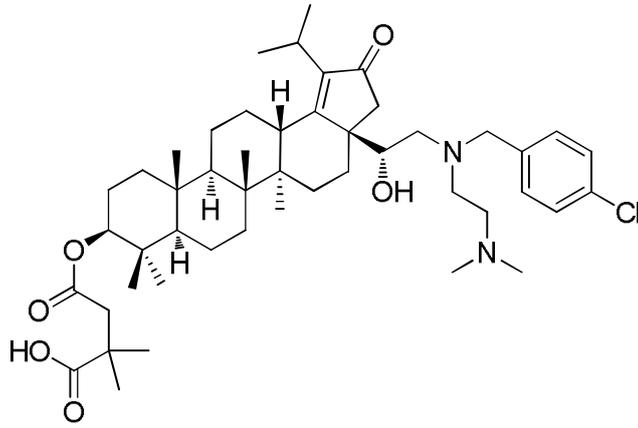
que comprende los pasos de:

(1) acidificar un compuesto que tiene la estructura:



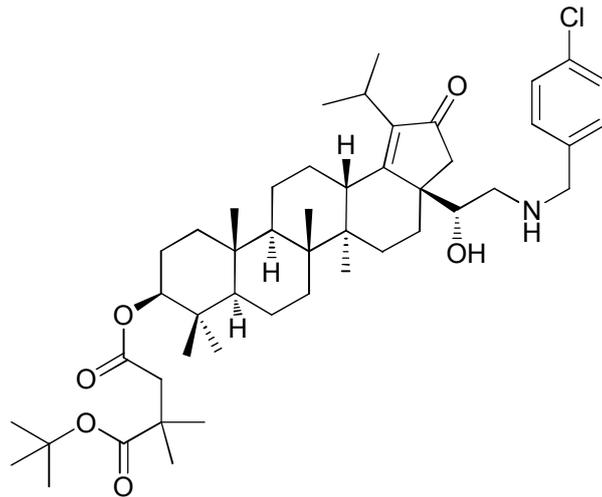
10

en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:

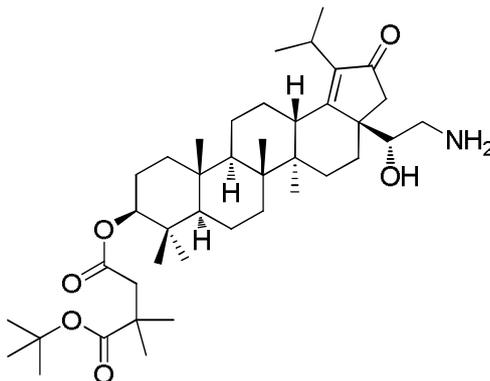
5



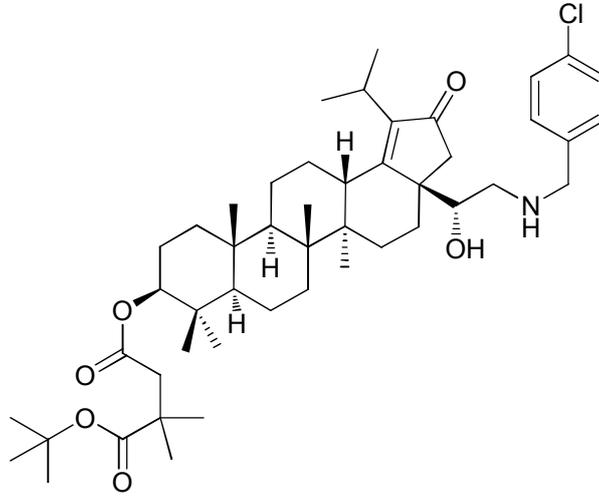
que comprende los pasos de:

10

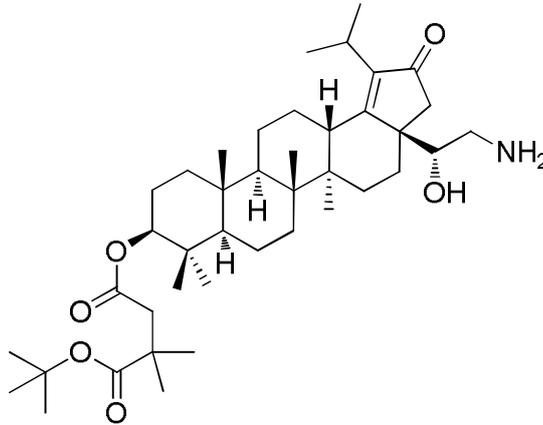
(1) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con un compuesto que tiene la estructura:



en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:

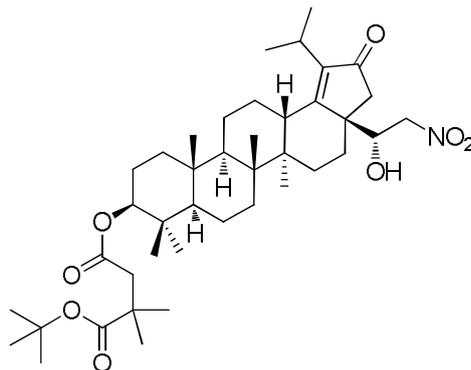


- 5 De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:

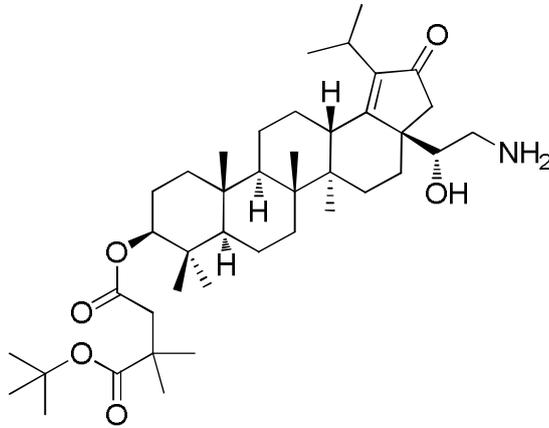


- 10 que comprende los pasos de:

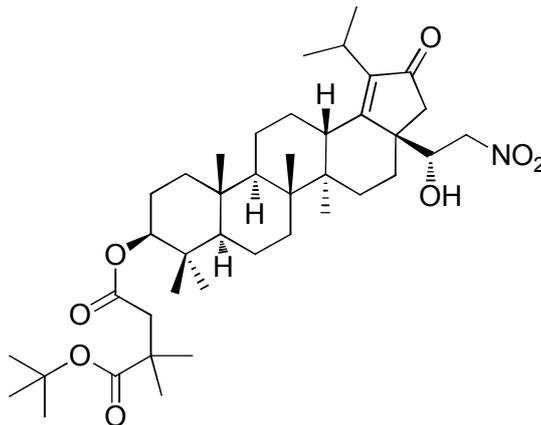
(1) reducir un compuesto que tiene la estructura:



en la presencia de un catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:

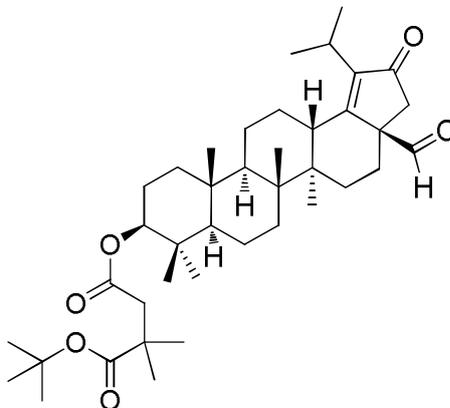


- 5 De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:

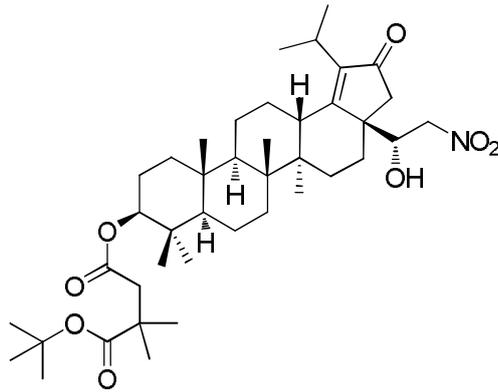


que comprende los pasos de:

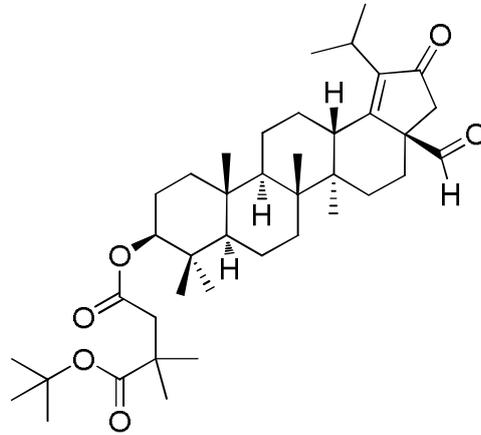
- 10 (1) hacer reaccionar nitro-metano con un compuesto que tiene la estructura:



en la presencia de un ligando quiral y un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



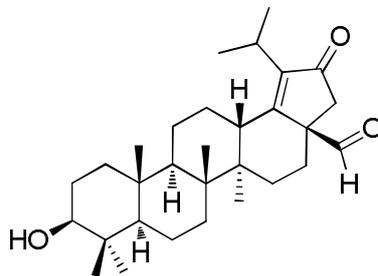
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:



5

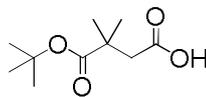
que comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:

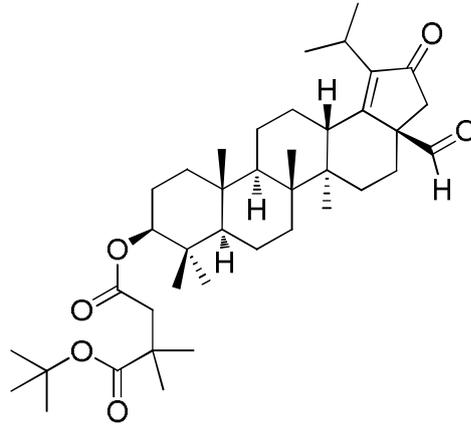


10

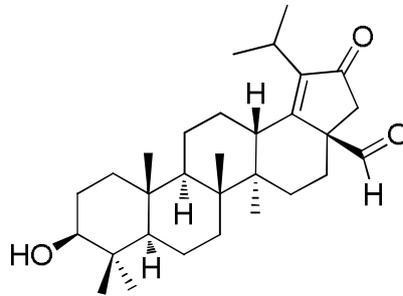
con un compuesto que tiene la estructura:



en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



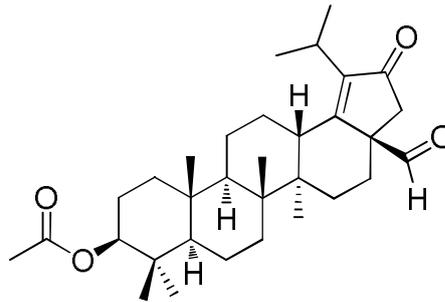
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del procedimiento adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura:



5

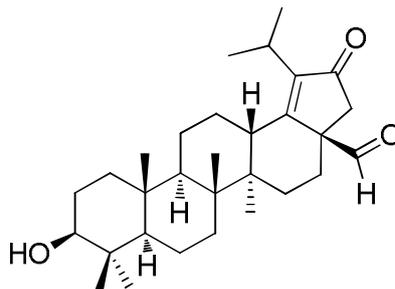
que comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:



10

en la presencia de un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



### Administración y formulación

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los compuestos de Fórmula IA se pueden suministrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. De conformidad con lo anterior, se entiende que la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", se refiere a cualquiera de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativos) o bien a un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

- 10 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que, dentro del ámbito de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin una toxicidad excesiva, irritación, u otro problema o complicación. La persona experta apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con Fórmula I. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o con un ácido adecuado, respectivamente.

- 15 Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención, se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación, los ácidos fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, nicotínico, fenil-acético, mandélico, embónico (pamoico), metan-sulfónico, fosfórico, fosfónico, etan-sulfónico, bencen-sulfónico, pantoténico, toluen-sulfónico, 2-hidroxi-etan-sulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexil-amino-sulfónico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, galactárico, y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y de ácido trifluoroacético.

- 20 Las sales de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen los iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, las sales apropiadas de metales alcalinos, las sales de metales alcalinotérreos, y otros iones de metales fisiológicamente aceptables. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares, y en sus valencias usuales. Las sales de bases de ejemplo incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Otras sales de bases de ejemplo incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Todavía otras sales de bases de ejemplo incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros, y alcóxidos, incluyendo NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaH, y *tert*-butóxido de potasio.

- 25 Las sales derivadas a partir de las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, incluyendo, en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloro-procaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína; aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas básicas de intercambio de iones, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilamino-etanol, 2-dimetilamino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropil-amina, trometamina, y similares.

- 30 Todas las sales anteriores pueden ser preparadas por los expertos en este campo por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor que contenga una fracción básica o ácida, mediante los procedimientos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La sal se puede precipitar a partir de una solución, y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418, cuya divulgación se incorpora a la presente como referencia solamente con respecto a las listas de las sales adecuadas.

- 35 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la

invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente mencionado es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en donde el disolvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

- 5 Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alqueno o alquenoileno o un grupo cicloalquilo, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o una fracción aromática, se puede presentar isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Sigue que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.
- 10 Dentro del ámbito de los compuestos reivindicados en el presente documento invención, se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I o de Fórmula II, incluyendo los compuestos que exhiban más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácido o de base en donde el contra-ion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.
- 15 Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante las técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en este campo, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o de un derivado), empleando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral.

- 20 De una manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de Fórmula I contiene una fracción ácida o básica, con un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-fenil-etilamina. La mezcla diaestereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria, y uno o ambos de los diaestereoisómeros se convierten hasta los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experta.
- 25

- Los compuestos quirales de Fórmula I (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en una forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, típicamente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquil-amina, típicamente el 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- 30

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994)].

- 35 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de Fórmula IA, en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

- 40 Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de Fórmula I incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, de carbono, tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, de cloro, tales como <sup>36</sup>Cl, de flúor, tales como <sup>18</sup>F, de yodo, tales como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, de nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, de oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, de fósforo, tales como <sup>32</sup>P, y de azufre, tales como <sup>35</sup>S.

- 45 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I, por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, <sup>3</sup>H, y de carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

- 50 Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procedimientos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 55 Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar como profármacos. Por consiguiente, ciertos derivados de los compuestos de Fórmula I, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula I como 'profármacos'.

La administración de las entidades químicas descritas en el presente documento se puede hacer por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirvan para utilidades similares, incluyendo, pero no limitándose a, administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunas modalidades, se utiliza la administración oral o parenteral.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen las formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas, y en aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para la administración en impulsos prolongada y/o cronometrada, a una velocidad previamente determinada. En ciertas modalidades, las composiciones se proporcionan en las formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar ya sea solas o más típicamente en combinación con un vehículo o excipiente farmacéutico convencional o similares (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes reguladores del pH, y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). En términos generales, dependiendo del modo de administración pretendido, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente el 0,005 % al 95 %; en ciertas modalidades, de aproximadamente el 0,5 % al 50 % en peso de una entidad química. Los procedimientos de preparación reales de estas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes, para los expertos en este campo; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

En ciertas modalidades, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y, por consiguiente, la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, difosfato de calcio o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma de acacia, polivinil-pirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, maruma, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, se pueden preparar mediante la disolución, dispersión, etc., de al menos una entidad química y los adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares), para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o bien en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su inyección. El porcentaje de entidades químicas contenidas en las composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad de las entidades químicas y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes del ingrediente activo del 0,01 % al 10 % en solución, y serán más altos si la composición es un sólido que se diluirá subsiguientemente hasta los porcentajes anteriores. En ciertas modalidades, la composición comprenderá de aproximadamente el 0,2 al 2 % del agente activo en solución.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden administrar al tracto respiratorio como un aerosol o como una solución para un nebulizador o como un polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un vehículo inerte, tal como lactosa. En ese caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micras, y en ciertas modalidades, de menos de 10 micras.

En general, las entidades químicas proporcionadas se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirvan para utilidades similares. La cantidad real de la entidad química, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia de la entidad química utilizada, la vía y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, tal como una o dos veces al día.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de las entidades químicas descritas en el presente documento pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 200 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día; tal como de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día. Por consiguiente, para su administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7-3.500 mg al día.

En general, las entidades químicas se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o

parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En ciertas modalidades, se puede utilizar la administración oral con un régimen de dosificación diaria conveniente que se pueda ajustar de acuerdo con el grado del padecimiento. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualesquiera otras composiciones apropiadas. Otra forma para administrar las entidades químicas proporcionadas es mediante inhalación.

La elección de la formulación depende de diferentes factores, tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Para el suministro por medio de inhalación, la entidad química se puede formular como una solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol o como un polvo seco, y se puede cargar en un dosificador adecuado para la administración. Existen varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos - inhaladores nebulizadores, inhaladores de dosis medida (MDI), e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (los cuales se formulan en una forma líquida) se rocíen como una niebla que es llevada hacia dentro del tracto respiratorio del paciente. Los inhaladores de dosis medida (MDIs) típicamente son la formulación empacada con un gas comprimido. Después del accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida del agente terapéutico mediante el gas comprimido, proporcionando, por consiguiente, un procedimiento confiable para administrar una cantidad establecida del agente. El inhalador de polvo seco (DPI) dosifica los agentes terapéuticos en la forma de un polvo de flujo libre que se puede dispersar en la corriente de aire de inspiración del paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el objeto de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente, tal como lactosa. Se almacena una cantidad medida del agente terapéutico en una forma de cápsula, y se dosifica con cada accionamiento.

Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas para fármacos que muestran una pobre biodisponibilidad, basándose en el principio de que se puede aumentar la biodisponibilidad mediante el aumento del área superficial, es decir, mediante la disminución del tamaño de las partículas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nanómetros, en donde el material activo se soporta sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en donde la sustancia de fármaco se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nanómetros) en la presencia de un modificador superficial, y después se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notoriamente alta.

Las composiciones están comprendidas en general de al menos una entidad química descrita en el presente documento en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan en la administración, y no afectan adversamente al beneficio terapéutico de la al menos una entidad química descrita en el presente documento. Este excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semi-sólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está en general disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada y deshidratada, y similares. Los excipientes líquidos y semi-sólidos se pueden seleccionar a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diferentes aceites, incluyendo aquéllos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. Los vehículos líquidos, para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en el presente documento en una forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, publicado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª Edición, 1990).

La cantidad de la entidad química en una composición puede variar dentro de todo el intervalo empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la composición contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0,01 al 99,99 % en peso de al menos una entidad química descrita en el presente documento, basándose en la composición total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En ciertas modalidades, la al menos una entidad química descrita en el presente documento está presente en un nivel de aproximadamente el 1 al 80 % en peso.

#### **Ejemplo 84**

##### **Ensayo Antiviral de Células MT4**

###### Procedimiento Experimental:

Se midieron la actividad antiviral para VIH y la citotoxicidad inducida por el compuesto en paralelo por medio de un procedimiento basado en yoduro de propidio en la línea celular MT4 transformada por el virus linfotrópico de células-

T humanas. Se diluyeron en serie alícuotas de los compuestos de prueba en el medio (RPMI 1640, suero fetal de becerro (FCS) al 10 %, y gentamicina) en placas de 96 pozos (Costar 3598), utilizando un Cetus Pro/Pette. Las células MT4 en crecimiento exponencial se cosecharon y se centrifugaron a 1,000 revoluciones por min durante 10 min en un centrífugo Jouan (modelo CR 4 12). Los aglomerados celulares se volvieron a suspender en el medio fresco (RPMI 1640, suero fetal de becerro (FCS) al 20 %, IL-2 al 20 %, y gentamicina) hasta una densidad de  $5 \times 10^5$  células/ml. Las alícuotas de células se infectaron mediante la adición de VIH-1 (cepa IIIB) diluido para dar una multiplicidad de infección viral de  $100 \times$  TCID<sub>50</sub>. Se diluyó con el medio una alícuota de células similar para proporcionar un control simuladamente infectado. La infección de las células se dejó proceder durante 1 h a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejido con una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de la incubación durante 1 h, las suspensiones de virus/células se diluyeron 6 veces con el medio fresco, y se agregaron 125 µl de la suspensión de células a cada pozo de la placa que contenía el compuesto previamente diluido. Entonces las placas se colocaron en una incubadora de cultivo de tejido con CO<sub>2</sub> humidificado al 5 % durante 5 días. Al final del período de incubación, se estimó el número de células y, por consiguiente, la citopatía inducida por VIH, mediante cualquiera de: (A) teñido con yoduro de propidio o (B) mediante un procedimiento de teñido con tetrazolio MTS.

Para la lectura de yoduro de propidio, se agregaron 27 µl de Nonidet-40 al 5 % a cada pozo de la placa de incubación. Después de un mezclado completo con un pipeteador de múltiples puntas Costar, se transfirieron 60 µl de la mezcla a las placas de 96 pozos con fondo de filtro. Las placas se analizaron en un instrumento de ensayo automatizado (Screen Machine, Idexx Laboratories). El control y estándar utilizado fue de 3'-azido-3'-desoxitimidina probada sobre un intervalo de concentración de 0,01 a 1 µM en cada ensayo. El intervalo de valores CI<sub>50</sub> esperado para la 3'-azido-3'-desoxitimidina es de 0,04 a 0,12 µM. El ensayo hace uso de un tinte de yoduro de propidio para estimar el contenido de ADN de cada pozo.

Para la lectura de MTS, se agregaron 20 µl del reactivo CellTiter 96 AQ One Solution (Promega n.º G3582) a cada pozo. A los 75 minutos después de la adición del reactivo MTS, se leyó la absorbencia a 492 nanómetros utilizando un lector de placas de 96 pozos Tecan Sunrise.

#### 25 Análisis:

El efecto antiviral de un compuesto de prueba se reporta como una CE<sub>50</sub>, es decir, la concentración inhibitoria que produciría una disminución del 50 % en el efecto citopático inducido por VIH. Este efecto se mide por la cantidad del compuesto de prueba requerida para restablecer el 50 % del crecimiento celular de las células MT4 infectadas por VIH, comparándose con los controles de células MT4 no infectadas. La CI<sub>50</sub> se calculó mediante el Programa de Ajuste de Curva Automatizado RoboSage, versión 5.00, 10-Jul-1995.

Para cada placa de ensayo, se promediaron los resultados (unidades de fluorescencia relativa, rFU o valores OD) de los pozos que contenían las células no infectadas o las células infectadas sin el compuesto, respectivamente. Para las mediciones de la citotoxicidad inducida por el compuesto, se compararon los resultados a partir de los pozos que contenían diferentes concentraciones del compuesto y las células no infectadas, con el promedio de las células no infectadas sin tratamiento con el compuesto. El porcentaje de células restantes se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de células restantes} = \left( \frac{\text{células no infectadas tratadas con el compuesto, rFU o valores OD}}{\text{células no infectadas y no tratadas}} \right) \times 100.$$

Un nivel de porcentaje de las células restantes del 79 % o menos indica un nivel significativo de citotoxicidad inducida por el compuesto directamente, para el compuesto en esa concentración. Cuando se presenta esta condición, no se incluyen los resultados a partir de los pozos infectados y tratados con el compuesto en esta concentración, en el cálculo de la CE<sub>50</sub>.

Para las mediciones de la actividad antiviral del compuesto, se comparan los resultados a partir de los pozos que contenían diferentes concentraciones del compuesto y las células infectadas, con el promedio de las células no infectadas e infectadas sin tratamiento con el compuesto. El porcentaje de inhibición del virus se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición del virus} = \left( \frac{1 - (\text{células no infectadas y no tratadas promedio} - \text{células infectadas tratadas})}{\text{células no infectadas y no tratadas promedio} - \text{células infectadas no tratadas promedio}} \right) \times 100.$$

#### 50 Resultados:

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad anti VIH en el intervalo de CE<sub>50</sub> = 1-1000 nM.

**Tabla 3**

La Tabla 3 muestra los valores CE <sub>50</sub> para los compuestos representativos de la Tabla 2 después del Ensayo Celular Antiviral VIH MT4 del Ejemplo 84.		
Ejemplo número	CE <sub>50</sub> NL4-3 wt (nM)	CE <sub>50</sub> V370A (nM)
18	0,8	0,7
Ejemplo de referencia 19	3,9	4,1

**Ejemplo 86**

5 Este Ejemplo muestra las potencias CE<sub>50</sub> del Bevirimat, el compuesto 51, el compuesto A, y el compuesto B contra el VIH de tipo silvestre, los mutantes de VIH dirigidos al sitio, y los aislados de VIH clínicos. Como se puede ver en la Tabla 5, el compuesto 51 demuestra una potencia más alta que los otros compuestos cuando se mide contra el VIH entre el tipo silvestre, ciertos mutantes dirigidos al sitio, y contra varios aislados de VIH clínicos. De una manera sorprendente, el compuesto 51 continúa teniendo una excelente potencia contra el VIH en relación con los otros compuestos, cuando se toma en cuenta el enlace de proteína, como se puede ver en la Tabla 6.

10 Los resultados de las Tablas 5 y 6 para el compuesto 51 demuestran un resultado inesperado, tomado a la luz del Bevirimat y los compuestos A y B. Los resultados de las Tablas anteriores indican la impredecibilidad en el desarrollo de compuestos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH), en donde un cambio sutil en la estructura química puede tener un gran impacto sobre el resultado clínico. Cuando los compuestos A y B muestran una eficacia alternada tanto en sus valores CE<sub>50</sub> como en el polimorfismo y el enlace de proteína, el compuesto 51 no muestra nada de esta variabilidad y, por consiguiente, es inesperadamente superior cuando se ve en términos de aplicabilidad clínica potencial. Una comparación directa entre el compuesto 51, y los compuestos A y B, demuestra la manera en que las sustituciones químicas sutiles pueden tener un efecto dramático sobre la eficacia *in vitro* de un compuesto anti-VIH supuesto.

20 Se puede ver una ventaja similar para el compuesto 51 en la Tabla 6, en donde se comparan el enlace de proteína y el cambio de suero para los compuestos anteriores. Esta tabla muestra tanto una disminución significativa en la CE<sub>50</sub> como un efecto reducido en suero para el compuesto 51 en relación con los otros compuestos probados.

**Tabla 5**

<b>Tipo Silvestre, Polimorfismos, y PBLs - CE<sub>50</sub> (nM)</b>					
	MT4NL.wt*	MT4 NL. V370A	VIH-1B CC1/85 (V370A)	VIH-1B ASJM108 (V370A+)	VIH-AC 97ZA009 (V370A+)
<b>Bevirimat</b>	<b>223</b>	<b>6062</b>	<b>&gt;10000</b>	<b>&gt;10000</b>	<b>13435</b>
<b>Compuesto A</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>51</b>	<b>1159</b>
<b>Compuesto B</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>2000</b>
<b>Compuesto 51</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>	<b>4</b>
* Clado en Consenso B, Genotipo Sp1.					

Tabla 6

<b>Efectos del Enlace de Proteína sobre la Potencia</b>			
	<b>LHIV CI<sub>50</sub> (Nm)</b>	<b>LHIV CI<sub>50</sub> con HuS al 40 %</b>	<b>Veces de cambio con HuS al 40 %</b>
<b>Bevirimat</b>	<b>42</b>	<b>6600</b>	<b>157</b>
<b>Compuesto A</b>	<b>9,3</b>	<b>73</b>	<b>7,9</b>
<b>Compuesto B</b>	<b>3,2</b>	<b>43</b>	<b>13,4</b>
<b>Compuesto 51</b>	<b>1,9</b>	<b>10,6</b>	<b>5,5<sup>a</sup></b>
<sup>a</sup> El valor de cambio de proteína definitivo determinado en PBLs mediante titulación en SRI es 1X.			

**Ejemplo 87**

5 Se sospecha que muchos compuestos anti-VIH podrían ser potencialmente menos efectivos en el tratamiento de los pacientes que hayan fracasado con un régimen previo que contenga inhibidor de proteasa, y cuyos virus hayan desarrollado mutaciones de resistencia al fármaco dentro del gen de proteasa.

Un importante obstáculo para la eficacia a largo plazo de las terapias anti-VIH ha sido el surgimiento de resistencia a los fármacos anti-retrovirales actuales. Un procedimiento para comparar la efectividad de los compuestos anti-VIH es la caracterización del polimorfismo de estos compuestos en los sitios resistentes al fármaco.

10 En la Figura 1 se muestra una comparación del compuesto 51 contra el Bevirimat ("BVM"), y contra un amplio panel de aislados de VIH. A partir de la Figura 1, se puede ver que el compuesto 51 muestra una cobertura de polimorfismo superior a través de este panel de aislados de VIH para el Bevirimat. De la misma manera, el compuesto 51 muestra una cobertura de polimorfismo superior, comparándose con el compuesto C, como se muestra en la Figura 2.

15 Este Ejemplo se llevó a cabo como sigue. Se recolectaron células mononucleares de sangre primaria humanas crudas (PBMCs) a partir de donadores saludables por medio de leucaféresis, y se determinó que eran negativas para la exposición al VIH, entre una variedad de enfermedades infecciosas adicionales. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) se aislaron por medio de separación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, seguida por aspiración de los leucocitos en banda a partir del gradiente. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) purificadas a partir de 10 donadores individuales se combinaron y se crioconservaron en nitrógeno líquido como una reserva de PBMCs. Se utilizaron varias reservas de PBMCs.

20 Se obtuvieron diferentes aislados de VIH-1 a partir de diferentes fuentes. Se generó un suministro del virus en una reserva de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) CD4+, y se congelaron. La replicación viral para cada suministro de virus se midió en las reservas de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) asperjadas con PHA, con el fin de determinar la introducción del virus apropiado para los ensayos antivirales. Se determinaron las secuencias de gag de VIH para cada aislado mediante el procedimiento de secuenciación de di-deoxi de Sanger.

25 Las reservas de PBMCs crioconservadas se descongelaron y se estimularon con 2 µg/ml de PHA en el medio (RPMI1640, FBS al 20 %, factor de crecimiento de células-T al 10 %, antibióticos) durante 3 días. Después se lavaron los asperjados, se contaron, y se cultivaron en el medio a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml en el medio con 10 Unidades/ml de IL-2 recombinante durante 24 horas adicionales. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) estimuladas se contaron para determinar la viabilidad por exclusión de azul de tripano, y se sembraron en placas de 96 pozos de fondo redondo a una densidad final de 1 x 10<sup>6</sup> células/pozo. Se agregó un volumen de la titulación de la dosis del fármaco a las células, seguido por una cantidad previamente determinada del virus. Las placas se incubaron durante 7 días a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 %, para permitir la replicación viral y la inhibición mediante el compuesto, con el fin de evaluar la potencia antiviral.

30 Con el objeto de determinar la potencia antiviral, se midió la actividad de transcriptasa inversa del VIH en los sobrenadantes del cultivo celular, como una medida de la replicación viral en la presencia o en ausencia del compuesto. Al final del período de incubación, se transfirieron cincuenta (50) µl de los sobrenadantes del cultivo de PBMC a una nueva placa de 96 pozos; se agregaron 10 µl de regulador de extracción RT, seguidos por la adición de 40 µl de regulador de ensayo RT. Las placas RT se mezclaron completamente, y se colocaron en una incubadora humidificada a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 h. Las placas DE-81 de 96 pozos se colocaron sobre un múltiple de vacío, y se transfirieron 100 µl de la reacción RT a las placas de cromatografía de intercambio de iones. Después de aplicar la fase de solución de la reacción RT a la placa DE-81, la placa se lavó después una vez con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> preparado al 5 %, seguido por un lavado con dH<sub>2</sub>O. Las placas después se dejaron secar durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se sellaron, y se agregaron 50 µl de fluido de centelleo antes de leerlas en un luminómetro Topcount (Packard) a 10 segundos/pozo.

A continuación se presentan los aislados de VIH-1 particulares probados como se muestran en la Figura 1:

- 1 - HIV-1 A\_UG275
- 2 - HIV-1 AE\_42368

- 3- HIV-1 C\_97/ZA/009
- 4- HIV-1 C\_ETH2220
- 5 - HIV-1 C\_ZAM18
- 6 - HIV-1 C\_I-2516
- 7 - HIV-1 B\_CC1/85
- 8 - HIV-1 B\_ASJM108
- 9 - HIV-1 B\_SF162
- 10 - HIV-1 B\_92US657
- 11 - HIV-1 B\_BR92030
- 12 - HIV-1 B\_ASM42
- 13 - HIV-1 B\_BR92023
- 14 - HIV-1 B\_ASM44
- 15 - HIV-1 B\_92US660
- 16 - HIV-1 B\_THA92014
- 17 - HIV-1 B\_IIIB
- 18 - HIV-1 B\_301596
- 19 - HIV-1 B\_ASM34
- 20 - HIV-1 B\_BK132
- 21 - HIV-1 B\_ASM57
- 22 - HIV-1 B\_ASM54
- 23 - HIV-1 B\_92HT599
- 24 - HIV-1 B\_CM237
- 25 - HIV-1 B\_92HT593
- 26 - HIV-1 B\_BZ167
- 27 - HIV-1 B\_92US723

A continuación se presentan los aislados de VIH particulares probados como se muestran en la Figura 2:

- 1 - HIV-1 A\_UG275
- 2 - HIV-1 AE\_42368
- 3 - HIV-1 B\_301596
- 4 - HIV-1 B\_92HT593
- 5 - HIV-1 B\_92HT599
- 6 - HIV-1 B\_92US657
- 7 - HIV-1 B\_92US660
- 8 - HIV-1 B\_92US723
- 9 - HIV-1 B\_ASJM108
- 10 - HIV-1 B\_ASM34
- 11 - HIV-1 B\_ASM42
- 12 - HIV-1 B\_ASM44
- 13 - HIV-1 B\_ASM54
- 14 - HIV-1 B\_BK132
- 15 - HIV-1 B\_BZ167
- 16 - HIV-1 B\_CC1/85
- 17 - HIV-1 B\_CM237
- 18 - HIV-1 B\_IIIB
- 19 - HIV-1 B\_SF162
- 20 - HIV-1 C\_97/ZA/009
- 21 - HIV-1 C\_ETH2220
- 22 - HIV-1 C\_ZAM18

### **Ejemplo 88**

Este Ejemplo muestra, en la Tabla 7, una comparación directa entre el compuesto 51, el compuesto 56, y el compuesto C. La potencia intrínseca del VIH de tipo silvestre para el compuesto 51 en relación con el compuesto C, es aproximadamente 10 veces mejor (0,8 nM contra 6 nM). En la cepa polimórfica de VIH, V370, la potencia para el compuesto 51 en relación con el compuesto C es todavía más dramática (0,7 nM contra 19 nM). En términos de cambio de proteína humana enlistada como suero humano (HS) en este ejemplo, es otro factor de 10 veces mejor para el compuesto 51 en relación con el compuesto C (5,5 veces de cambio contra 48,9 veces de cambio).

Tomados todos juntos, como se puede ver en la Tabla 7, hay un factor de 238 veces de mejora para el compuesto 51 sobre el compuesto C para el objetivo de  $C_{min}$ , el cual es la  $PACE_{50}$  (o  $PAEC_{90}$ , que es el mismo factor justamente más alto para cada uno por un factor de 3 a 4 veces). De hecho, el cambio de 5,5 veces reportado en la Tabla 7 es para el suero humano al 40 % en un ensayo basado en reportero de toda la vida del VIH de múltiples células.

La Tabla 7 también ilustra la  $CE_{50}$  ajustada a la proteína para el virus polimórfico V370A (el cual representa hasta el 40 % de los pacientes del clado B y puede estar más hacia afuera del clado B), y se puede ver que la potencia del

compuesto 51 es inesperadamente mayor a 3,9 nM, mientras que la potencia del compuesto C es más baja a 929 nM.

Tabla 7

<u>Identidad del Compuesto</u>	<u>HIV w/t<sup>MT4</sup>CE<sub>50</sub></u>	<u>V370A<sup>MT4</sup>CE<sub>50</sub></u>	<u>Veces de cam-bio en suero humano**</u>	<u>V370A PACE<sub>50</sub>***</u>
Compuesto 51 ('232)	0,8 nM	0,7 nM	5,5X	3,9 nM
Compuesto 56 ('233)	4 nM	4 nM	16,2X	65 nM
Compuesto C ('363)	6 nM	19 nM	48,9X	929 nM

\*\*Valores de veces de cambio en suero humano determinados utilizando suero humano al 40 % en un ensayo de ciclo de vida del VIH de múltiples células.  
\*\*\*La PACE<sub>50</sub> de V370A se determina por el producto de la <sup>MT4</sup>CE<sub>50</sub> de V370A y las veces de cambio en suero humano.

### Ejemplo 89

5 El ensayo de PBL en este Ejemplo se llevó a cabo como sigue, con el objeto de estudiar el efecto del suero humano sobre la actividad antiviral para VIH de algunos de los compuestos. En particular, el efecto de la presencia de suero humano sobre la actividad antiviral del compuesto 51 y Bevirimat ("BVM") se evaluó en un ensayo de células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) modificado.

10 En el ensayo estándar, las PMBCs estimuladas por PHA/IL-2 ( $5 \times 10^4$  células/pozo) se incubaron con el virus y el compuesto 51 o BVM (ambos compuestos se probaron en un intervalo de 0,06 nM a 25 mM) durante 7 días.

15 En el ensayo de PMBCs modificado, las PMBCs estimuladas por PHA/IL-2 se incubaron previamente con la cepa de VIH-1, JR-CSF, antes de la adición del compuesto 51 o BVM y suero humano. En este ensayo, se incubaron  $8 \times 10^6$  células a partir de los donadores reservados con el virus durante 1 hora, seguido por centrifugación durante 1 hora. Las células después se volvieron a suspender suavemente, y se incubaron durante 2 horas adicionales. Durante este segundo período de incubación, se agregaron  $2,5 \times 10^4$  células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) no infectadas a partir de los donadores reservados, al interior de 60 pozos de una placa de 96 pozos, seguido por la adición del compuesto 51 o BVM (ambos compuestos se probaron en un intervalo de 0,06 nM a 25 mM), y suero humano (10 %, 20 %, 30 % y 40 %), a los pozos apropiados. Al final del segundo período de incubación, las células infectadas se diluyeron en el medio ( $5 \times 10^5$  células/ml) (sin la eliminación (lavado) del virus), y se agregaron 50 ml (2,5 x 10<sup>4</sup> células) a cada pozo de la placa, y se incubaron durante 7 días.

20 En seguida de la incubación tanto en el ensayo estándar como en el ensayo modificado, los sobrenadantes se ensayaron para determinar la actividad de transcriptasa inversa (RT) y el contenido de antígeno p24 mediante ELISA y análisis espectrofotométrico a 450 nM.

25 El compuesto 51 mantuvo la actividad antiviral en la presencia del suero humano en todas las concentraciones de suero probadas, sin cambio alguno aparente en los valores  $CI_{50}$  (intervalo: de 0,52 a 3,07 nM), comparándose con el valor  $CI_{50}$  (0,69 nM) en el ensayo estándar (suero al 0 %). Estos resultados indican que la actividad inhibitoria del compuesto 51 es mínimamente impactada o no es impactada por las proteínas del suero. La extrapolación a partir de los valores  $CI_{50}$  normalizados observados en la presencia de las diferentes concentraciones de suero humano, dio un valor  $CI_{50}$  estimado de 0,33 nM para el suero humano al 100 % (asumiendo una relación lineal). El BVM también mantuvo la actividad antiviral en la presencia de suero humano en todas las concentraciones; sin embargo, no hubo un gran aumento en los valores  $CI_{50}$  (intervalo: 1,38 mM a 13 mM) asociados con el aumento de las concentraciones de suero humano, comparándose con el ensayo estándar (9,76 nM). La extrapolación a partir de los valores  $CI_{50}$  normalizados observados en la presencia de las diferentes concentraciones de suero humano, dio 2,310 veces de cambio en el valor  $CI_{50}$  en la presencia de suero humano al 100 % (comparándose con el experimento de control, sugiriendo que el BVM es altamente enlazado por las proteínas del suero).

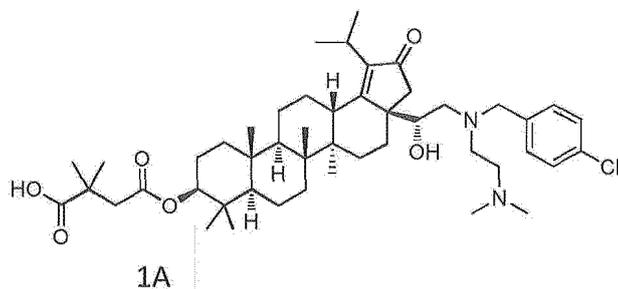
35 También se evaluó el efecto del suero humano sobre la actividad antiviral del compuesto 51 y el BVM en el ensayo de LHIV. Utilizando el mismo formato que el ensayo de LHIV estándar, la adición del suero humano al 40 % provocó

5,6 veces de cambio en el valor  $CI_{50}$  (10,6 nM) para el compuesto 51, y 174,9 veces de cambio en el valor  $CI_{50}$  (3,88 mM) para el BVM.

5 Sin embargo, cuando se determinó en un ensayo de PBL que contenía una titulación de entre el 0 y el 40 % de suero humano, el valor extrapolado es de 1 vez o menos. Por consiguiente, la mejora del compuesto 51 sobre el compuesto C, en términos de potencia, mientras está en la presencia de suero humano, es probablemente >1,300 veces mejor cuando se toma en cuenta una línea base más típica. Véanse las Figuras 3, 4 y 5.

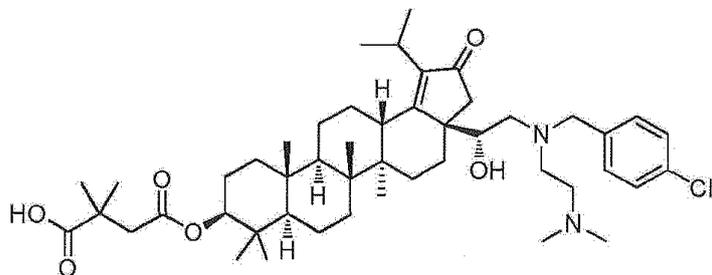
**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de Fórmula 1A que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. Un compuesto de Fórmula 1A de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura:



3. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula 1A de acuerdo con la reivindicación 1.

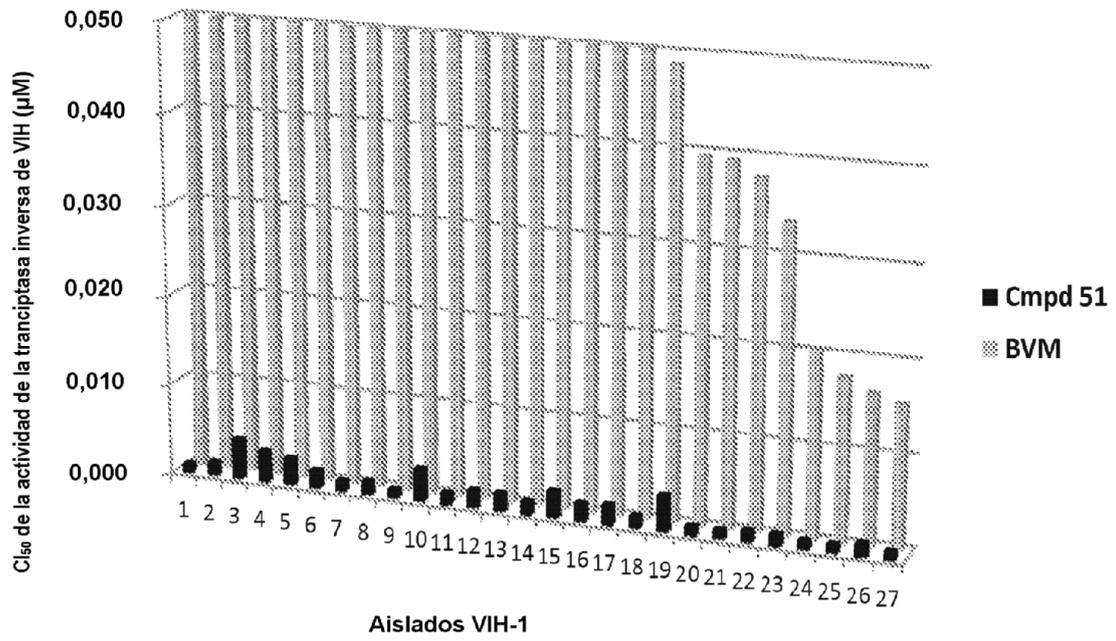
4. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de Lisina.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

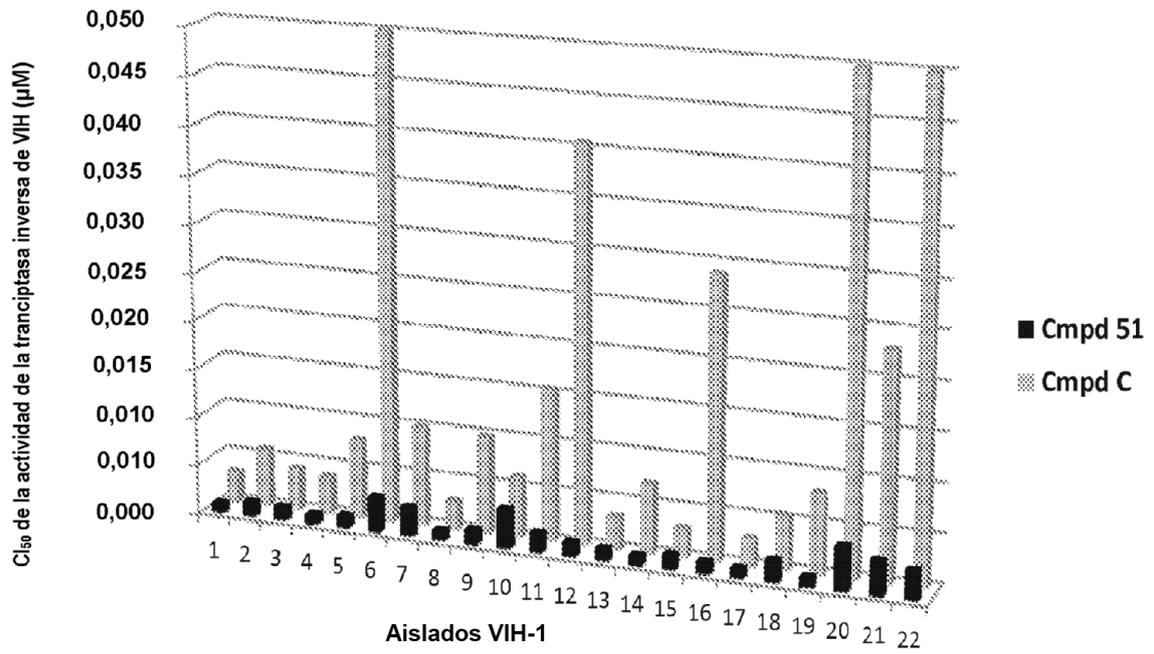
6. Un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto.

15 7. Un compuesto de Fórmula 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 para su uso en terapia.

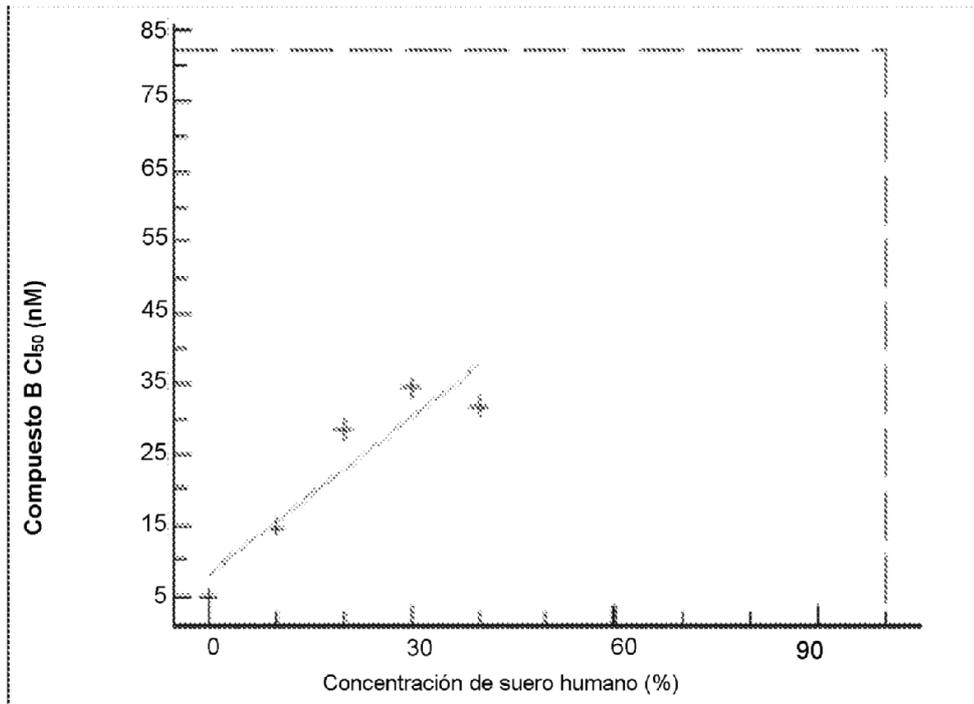
El Compuesto 51 tiene cobertura superior de polimorfismo de VIH-1 en comparación a Bevirimat



El Compuesto 51 tiene cobertura superior de polimorfismo de VIH-1 en comparación al Compuesto C

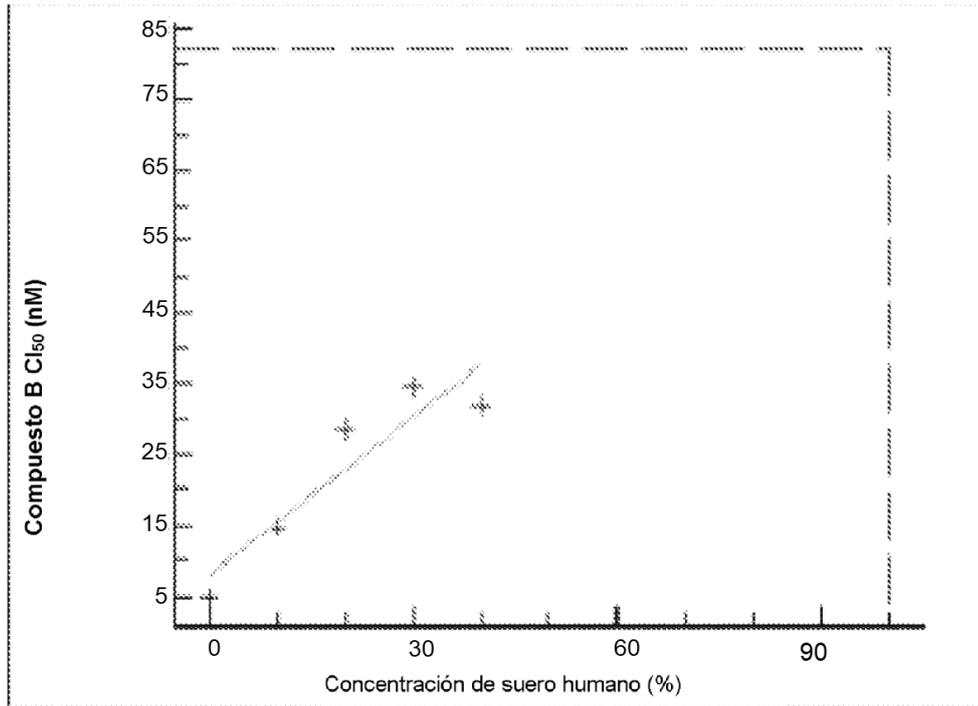


Extrapolación de los valores de  $Cl_{50}$  normalizados del Compuesto B hasta suero humano al 100 %



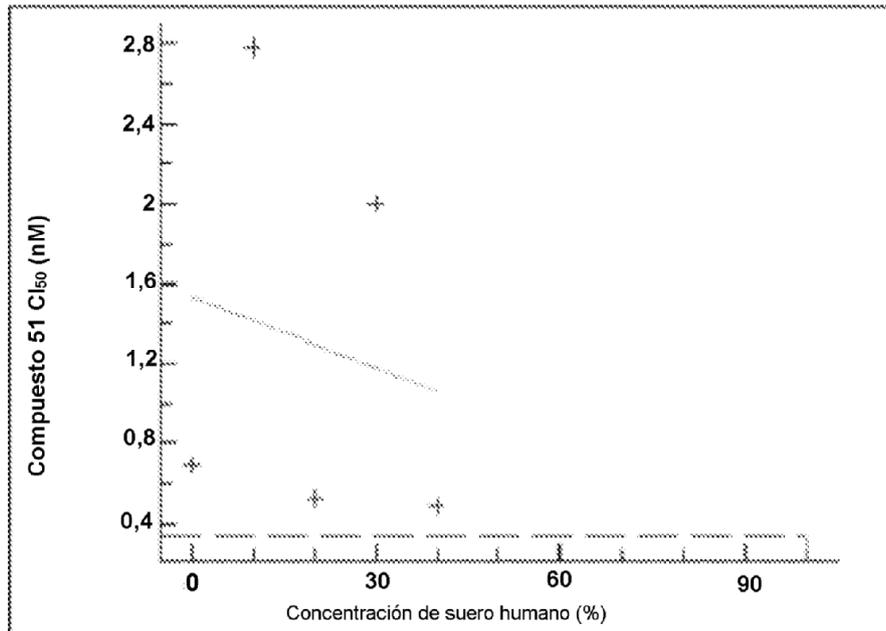
Extrapolación de  $Cl_{50}$  del Compuesto B hasta suero humano al 100 % = 82,0 nM (17 veces de cambio)

Extrapolación de los valores de  $Cl_{50}$  normalizados del Compuesto B hasta suero humano al 100 %



Extrapolación de  $Cl_{50}$  del Compuesto B hasta suero humano al 100 % = 82,0 nM (17 veces de cambio)

Extrapolación de los valores de  $Cl_{50}$  normalizados del Compuesto 51 hasta suero humano al 100 %



Extrapolación de  $Cl_{50}$  del Compuesto 51 hasta suero humano al 100 % = 0,33 nM (0,5 veces de cambio)