

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 010**

51 Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2015 PCT/US2015/016493**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15127003**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2015 E 15728950 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3116880**

54 Título: **Macrociclos de ácido piridin-3-il acético como inhibidores de replicación del virus de inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

20.02.2014 US 201461942244 P

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

29.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAIDU, B. NARASIMHULU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 670 010 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

Macrociclos de ácido piridin-3-il acético como inhibidores de replicación del virus de inmunodeficiencia humana

Antecedentes de la invención

5 La divulgación se refiere, en general, a compuestos, composiciones y compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La divulgación proporciona inhibidores nuevos de VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y estos compuestos para su uso en el tratamiento de infección con VIH.

10 El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad fatal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de combatir infecciones oportunistas que amenazan la vida. Estadísticas recientes indican que un estimado de 35,3 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013). Además de la gran cantidad de individuos infectados, el virus continúa extendiéndose. Estimados del año 2012 apuntan a aproximadamente 2,3 millones de nuevas infecciones sólo en ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con VIH y SIDA.

15 En la actualidad hay una cantidad de medicamentos antivirales disponibles para combatir la infección. Estos medicamentos pueden dividirse en clases con base en la proteína viral a la cual apuntan o a su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir atazanavir darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil-proteasa expresada por el VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitibina, tenofovir y abacavir son inhibidores nucleós(t)idos de transcriptasa inversa de que se comportan como imitadores de sustrato para detener la síntesis de ADNc viral. Los inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis de ADNc viral por medio de un mecanismo no competitivo. Enfuvirtida y maraviroc inhiben la entrada del virus a la célula anfitriona. Un inhibidor de integrasa de VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), también ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de pacientes experimentados y es claro que esta clase de inhibidores es muy efectiva como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores de VIH de diferentes clases.

20 Usados solos, estos medicamentos son efectivos para reducir la replicación viral: sin embargo, el efecto es solamente temporal ya que el virus desarrolla resistencia fácilmente a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Sin embargo, la terapia de combinación ha demostrado ser muy efectiva tanto al reducir el virus, como al suprimir la emergencia de resistencia en una cantidad de pacientes. En los Estados Unidos, donde se encuentra disponible ampliamente una terapia de combinación, la cantidad de muertes relacionadas con VIH ha disminuido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

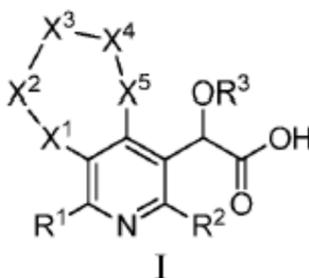
35 Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y una gran cantidad fracasan en esta terapia. De hecho, estudios iniciales sugieren que aproximadamente 30-50 % de pacientes fracasan finalmente en al menos un medicamento de la combinación supresora. El fracaso en el tratamiento, en la mayoría de los casos, es causado por la emergencia de resistencia viral. La resistencia viral, a su vez, es causada por la tasa de replicación de VIH-1 durante el curso de la infección combinada con la tasa de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de individuos infectados con VIH a la toma de sus medicaciones prescritas. Claramente, existe una necesidad de nuevos agentes antivirales, preferiblemente con actividad en contra de los virus ya resistentes a los medicamentos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen seguridad mejorada y un régimen más conveniente de dosificación que muchos de los medicamentos aprobados en la actualidad.

40 Han sido divulgados compuestos que inhiben la replicación de VIH. Véase las publicaciones WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2013123148, WO2014021867, WO20140028384, y WO2014164428.

La invención proporciona ventajas técnicas; por ejemplo, los compuestos son nuevos y son útiles en el tratamiento de VIH. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, enlazamiento, eficacia de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

50 Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y estos compuestos y estas composiciones farmacéuticas para su uso en la inhibición de integrasa de VIH y en el tratamiento de aquellos infectados con VIH o SIDA. Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



en la cual:

R¹ es alquilo;

R² es alquilo;

5 R³ es alquilo o haloalquilo;

R⁴ es (Ar¹)alquilo o Ar¹;

Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

X¹ es fenilo;

X² está ausente o es O, NR⁴, o CH₂NR⁴;

10 X³ es alquileno o alquenileno donde el alquileno o alquenileno pueden ser sustituidos con 0-1 sustituyentes Ar¹;

X⁴ está ausente o es O; y

X⁵ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y se sustituye con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde R³ es alquilo; R⁴ es (Ar¹)alquilo o Ar¹; Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; X² está ausente o es CH₂NR⁴; X³ es alquileno o alquenileno donde el alquileno o alquenileno pueden ser sustituidos con 0-1 sustituyente Ar¹; X⁴ es O; y X⁵ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde X² es CH₂NR⁴; X³ es alquileno; y X⁴ es O.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde X² es O; X³ es alquileno o alquenileno sustituidos con 1 sustituyentes Ar¹; y X⁴ es O.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde X⁵ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

25 Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, que incluye R¹, R², R³, R⁴, Ar¹, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵, pueden usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Por definición, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique de otra manera, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo recto o ramificado, compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo rector ramificado, compuesto de 2 a 6 carbonos, con al menos un enlace doble. "Alquino" significa un grupo alquilo recto o ramificado, compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un enlace triple. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico que se compone de 3 a 7 carbonos. "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 4 a 7 carbonos. "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados desde monohalo a perhalo. "Ariilo" incluye sustituyentes carbocíclico si heterocíclicos aromáticos. Los términos con un residuo de hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros rectos y ramificados para la porción de hidrocarburo. Los términos parentéticos y multiparentéticos se destinan a clarificar relaciones de enlazamiento para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo que está sustituido además con el sustituyente R.

40 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales los contra-iones no contribuyen significativamente a la

actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, por definición, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden hacerse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas aniónicas de sal incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodohidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas catiónicas de sal incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros. Los procedimientos para hacer y separar estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

Se pretende que la invención incluye a todos los isótopos de átomos que existen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención que se marcan de modo isotópico pueden prepararse en términos generales mediante técnicas convencionales que son conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos aquí, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado, usado de otra manera. Tales compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial para modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Procedimientos biológicos

Inhibición de replicación de VIH: fue construido un clon proviral NL-RLuc recombinante, en el cual fue reemplazada una sección del gen nef de NL4-3 con el gen de Renilla Luciferasa. Este virus es completamente infeccioso y puede someterse a múltiples ciclos de replicación en un cultivo celular. Adicionalmente, el reportero luciferouso proporciona un procedimiento sencillo y fácil para cuantificar el alcance del crecimiento del virus y, como consecuencia, la actividad antiviral de los compuestos de ensayo. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN de NL-RLuc proviral clonado hacia pUC18 en el sitio PvuII. El virus NL-RLuc fue preparado mediante transfección de células 293T con el plásmido pNLRLuc. Las transcripciones fueron realizadas usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con el fabricante y el virus generado fue titulado en células MT-2. Para análisis de susceptibilidad, el virus titulado fue usado para infectar células MT-2 en presencia de un compuesto, y después de 5 días de incubación las células fueron tratadas y cuantificadas para crecimiento de virus mediante la cantidad de luciferasa expresada. Los medios de ensayo fueron RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal (FBS) desactivado térmicamente. 100 unidades/ml de penicilina G/100 unidades/ml estreptomycin, 10 mM de regulador de pH HEPES pH 7.55 y 2 mM de L-glutamina. Los resultados de al menos 2 experimentos fueron usados para calcular los valores EC_{50} . La luciferasa fue cuantificada usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI). La susceptibilidad de los virus a los compuestos fue determinada mediante incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. La concentración efectiva de 50 % (EC_{50}) fue calculada usando la forma exponencial de la ecuación de efecto mediano donde $(\text{Fa}) = 1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{conc. medicam.})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walquer BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	EC_{50} μM
1	0,087
2	0,249
3	0,854
4	0,349
5	0,466
6	0,496

Composición farmacéutica y procedimientos de uso

Los compuestos de esta invención inhiben la replicación de VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una infección con VIH en un paciente humano, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SIDA o infección con VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar infección con VIH en un paciente humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro

agente usado para el tratamiento de SIDA o de infección con VIH, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de germinación o maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor no-nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de unión de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de CCR5.

- 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de germinación o maduración de VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de germinación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento de SIDA o infección con VIH, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de germinación o maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento de SIDA o infección con VIH, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de germinación o maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el inhibidor nucleósido de transcriptasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de fusión de VIH.

15 Otro aspecto de la invención es la composición para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de unión de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para su uso en un procedimiento en el cual el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de germinación o maduración de HIV.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el inhibidor de germinación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la cual el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

30 "Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares se refieren a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente anti-VIH y significan que los componentes son parte de una terapia anti-retroviral combinada o una terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) tal como se entiende por parte de los profesionales en el campo de SIDA e infección con VIH.

35 "Terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente, tal como se entiende por parte de los profesionales en el campo de SIDA e infección con VIH. En términos generales, las metas del tratamiento son suprimir la carga viral, restaurar y preservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y la mortalidad en relación con VIH.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus de VIH y adecuada para terapia tal como se entiende por los profesionales en el campo de SIDA e infección con VIH.

40 "Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección con VIH", "CRS", "SIDA" y términos relacionados se usan tal como se entienden por los profesionales en el campo de SIDA e infección con VIH.

Los compuestos de esta invención generalmente se proporcionan como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o de su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que se necesita para proporcionar un beneficio significativo a un paciente.

45 Vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas comunes, sólidas y líquidas, incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras y polvos, así como también suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones están hechas usando técnicas comunes de formulación y excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) generalmente se usan para

composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

5 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En términos generales, otros agentes anti-retrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usada clínicamente. Normalmente esto es 0,25-1000 mg/unidad.

10 Las composiciones líquidas se encuentran usualmente en intervalos de unidad de dosificación. Por lo general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Por lo general, otros agentes anti-retrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usada clínicamente. Normalmente esto es 1-100 mg/ml.

15 La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Por lo general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes anti-retrovirales usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diario. Por lo general, oralmente se requiere más compuesto y parenteralmente se requiere menos compuesto. El régimen de dosificación específico se determinará, no obstante, por parte de un médico que use un juicio médico sensato.

20 La invención también abarca compuestos para su uso en procedimientos donde el compuesto se proporciona en una terapia de combinación. Es decir que el compuesto puede usarse conjuntamente con, pero por separado de, otros agentes útiles en el tratamiento de SIDA e infección con VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de fusión celular de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de germinación y maduración, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de fórmula I se proporcionarán generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diario conjuntamente con otros agentes. Los otros agentes generalmente se proporcionarán en las cantidades usadas terapéuticamente.

El régimen de dosificación específico se determinará, no obstante, por parte de un médico usando juicio médico sensato.

Procedimientos sintéticos

30 Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos de los siguientes esquemas y en la sección de formas específicas de realización. La numeración de estructuras y la numeración de variables mostradas en los esquemas sintéticos son distintos de, y no deben confundirse con, la numeración de estructura o variable en las reivindicaciones o en el resto de la especificación. Las variables en los esquemas se hacen sólo para ilustrar cómo hacer algunos de los compuestos de esta invención.

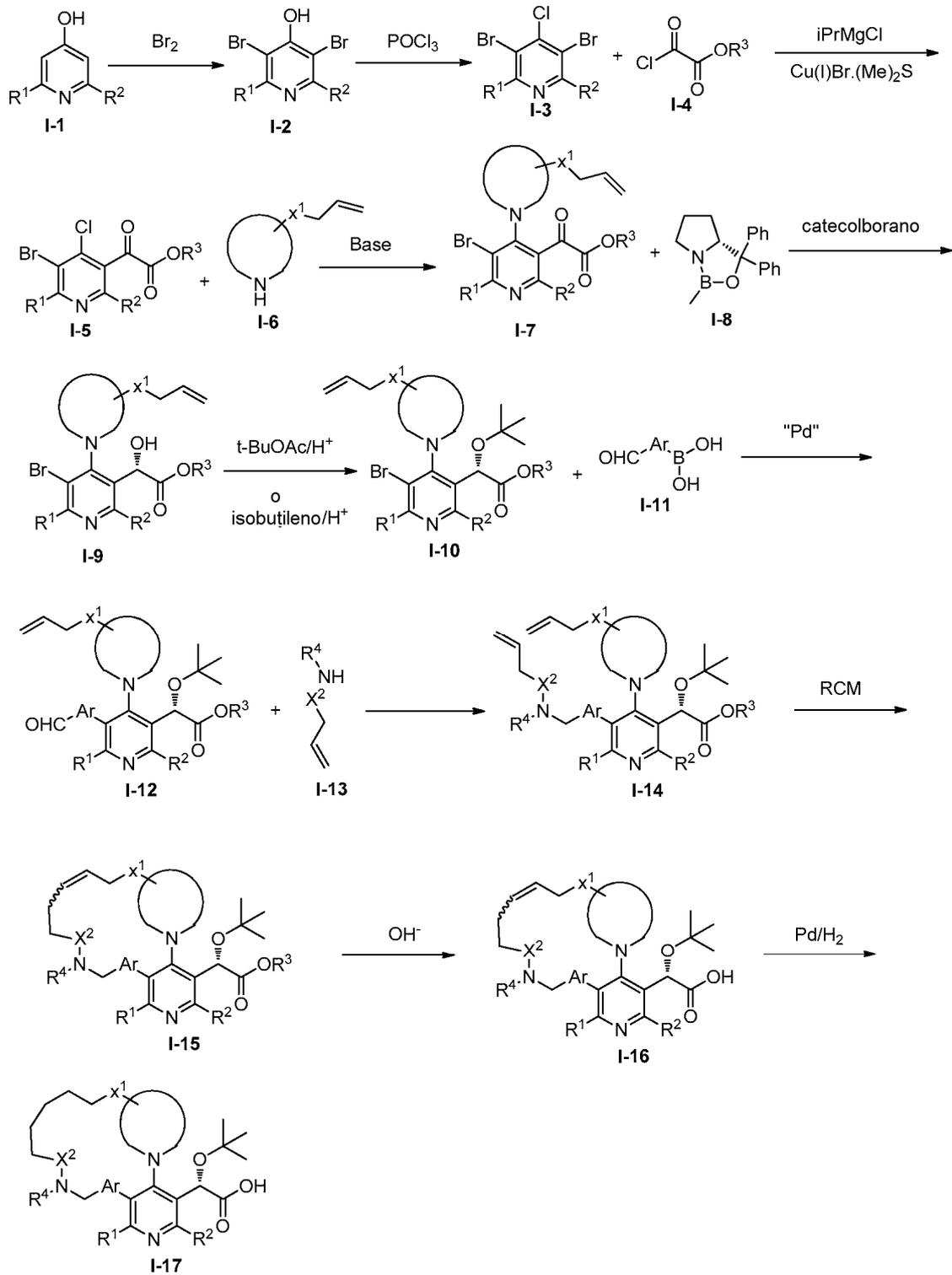
35 La divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes y los ejemplos deben considerarse ilustrativos con respecto a todo y no restrictivos; se hace referencia a las reivindicaciones adjuntas antes que a los ejemplos precedentes. Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos generalmente siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la especificación y los ejemplos se definen tal como sigue: "KHMDS" por bis(trimetilsilil)amida de potasio; "DMF" por N,N-dimetilformamida; "HATU" por hexafluorofosfato de O-(t-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "MeOH" por metanol; "Ar" por arilo; "TFA" por ácido trifluoroacético; "DMSO" por dimetilsulfóxido; "h" por horas; "rt" por temperatura ambiente o tiempo de retención (según el contexto); "min" por minutos; "EtOAc" por acetato de etilo; "THF" por tetrahidrofurano; "Et₂O" por éter de dietilo; "DMAP" por 4-dimetilaminopiridina; "DCE" por 1,2-dicloroetano; "DCM" por diclorometano, "ACN" por acetonitrilo; "DME" por 1,2-dimetoxietano; "HOBt" por hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; y "DIEA" por diisopropiltilamina.

45 Las abreviaturas, tal como se usan aquí, se definen tal como sigue: "1 x" por una vez, "2 x" por dos veces, "3 x" por tres veces, "°C" por grados Celsius, "eq" por equivalente o equivalentes, "g" por gramo o gramos, "mg" por miligramo o miligramos, "l" por litro o litros, "ml" por mililitro o mililitros, "μl" por microlitro o microlitros, "N" por normal, "M" por molar, "mmol" por milimol o milimoles, "atm" por atmósfera, "psi" por libras por pulgada cuadrada, "conc." por concentrado, "sat" o "sat'd" por saturado, "MW" por peso molecular, "mp" por punto de fusión, "ee" por exceso enantiomérico, "MS" o "Mass Spec" por espectrometría de masas, "ESI" por espectroscopía de masas con ionización por electrospray, "HR" por alta resolución, "HRMS" por espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" por espectrometría de masas con cromatografía líquida, "HPLC" por cromatografía líquida de alta presión, "prep-" por preparativa, "RP HPLC" por HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" por cromatografía de capa delgada, "RMN" por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" por protón, "δ" por delta, "s" por singlete, "d" por doblete, "t" por triplete, "q" por cuartete, "m" por multiplete, "br" por amplio, "Hz" por hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas que son familiares para alguien experto en la técnica.

Algunos compuestos pueden sintetizarse a partir de un heterociclo I-1 apropiadamente sustituido de acuerdo con el esquema I. Los compuestos I-1 y I-6 se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan mediante reacciones

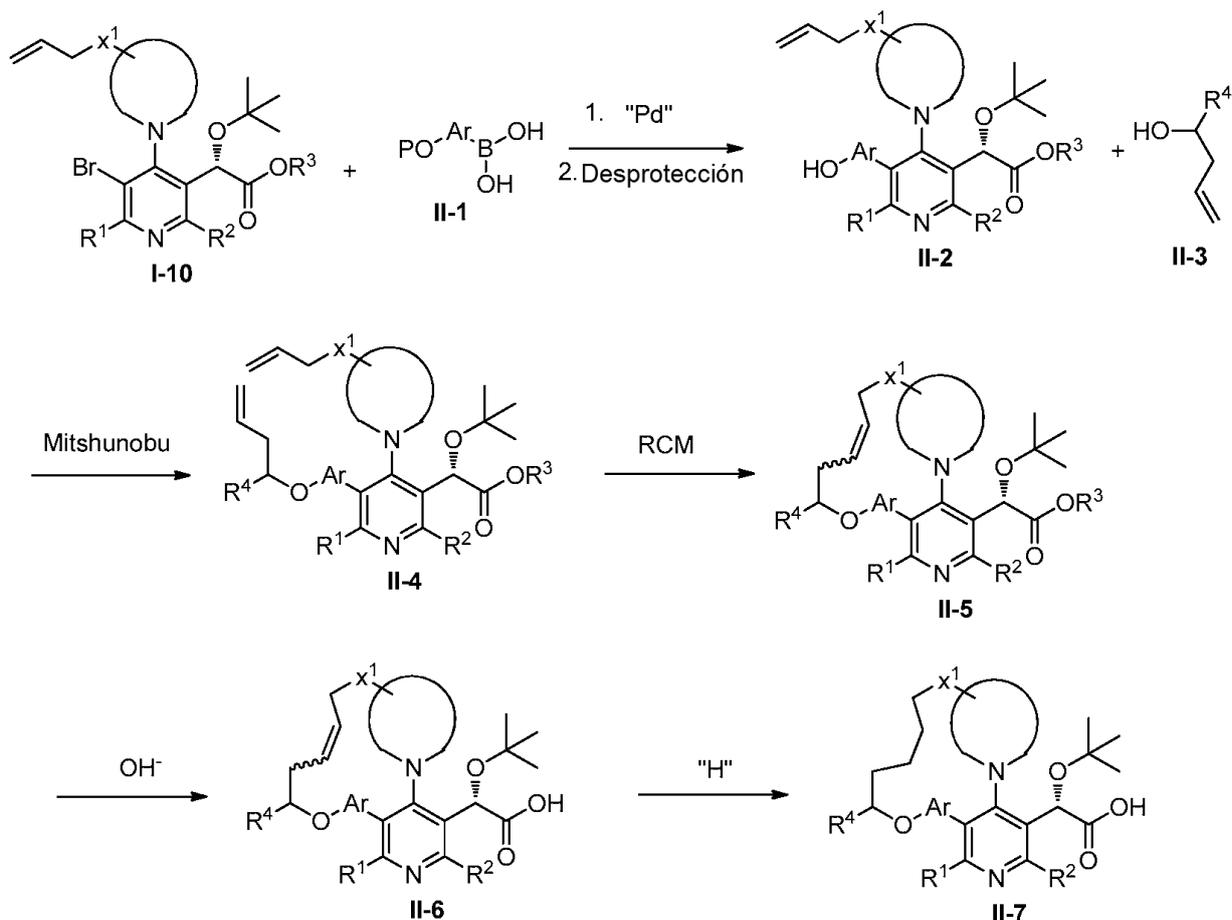
bien conocidas en la técnica. El tratamiento de compuestos **I-1** con bromo proporcionó los compuestos de dibromo intermedios **I-2** que se convirtieron en las cloro-piridinas **I-3** mediante reacción con POCl_3 . Los compuestos intermedios **I-3** se transformaron convenientemente en cetoésteres **I-5** usando condiciones bien conocidas para aquellos expertos en la técnica, incluyendo la reacción de **I-3** con reactivos de Grignard en presencia de complejo catalítico de dimetilsulfuro-bromuro de cobre (I), seguido por alquilo 2-cloro-2-oxoacetato. La unión de aminas 1-6 con productos intermedios 1-5 en presencia de una base orgánica tal como base de Hunig proporcionó el compuesto intermedio **I-7**. Un ácido quirál de Lewis, tal como **I-8** medió en la reducción de ceto-ésteres **I-7** con alcoholes quirales **I-9** provistos con catecolborano. Butilación terciaria de alcoholes **I-9** usando condiciones bien conocidas que incluyen, pero no se limitan a, acetato de ter-butilo y ácido perclórico, proporcionó los compuestos intermedios **I-10**. Los compuestos intermedios **I-10** se transforman de modo conveniente en intermedios **I-12** usando condiciones bien conocidas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la unión de Suzuki entre los intermedios **I-10** y **I-11**. Los reactivos de unión de boronato o ácido borónico, que son bien conocidos en la técnica, se encuentran comercialmente disponibles o se preparan mediante reacciones bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los aldehídos **I-12** se acoplan a las aminas **I-13** en condiciones reductoras de alquilación, tal como $\text{NaCNBH}_3/\text{ZnCl}_2$ para proporcionar productos intermedios **I-14**. El tratamiento de intermedios **I-14** en condiciones de metátesis de cierre de anillo en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs proporcionó los macrociclos **I-15**. La hidrólisis de productos intermedios **I-15** usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica proporcionó ácidos carboxílicos **I-16** que al hidrogenarse proporcionaron los compuestos **I-17**.

Esquema I

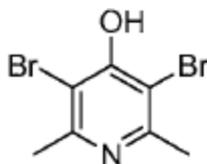


Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema II.

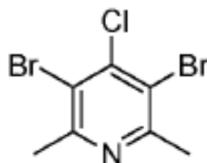
Esquema II



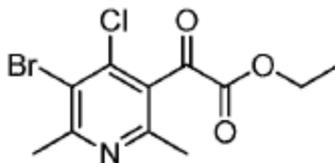
Los compuestos descritos aquí fueron purificados mediante los procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, mediante cromatografía en columna de fase normal en una columna de gel de sílice que usa un sistema apropiado de solvente descrito. Las purificaciones mediante HPLC preparativa que se mencionan en esta sección de experimentación se llevaron a cabo mediante elución de gradiente, ya sea en una columna Sunfire Prep C18 ODB (5 μm ; 19 o 30 X 100 mm) o una columna Waters Xbridge (5 μm ; 19 o 30 X 100 mm) usando las siguientes fases móviles: fase móvil A: 95:5 H_2O /acetonitrilo con 10 mM de NH_4OAc y fase móvil B : A: 95:5 acetonitrilo/ H_2O con: 10 mM NH_4OAc ; o fase móvil A: 95:5 H_2O /acetonitrilo con 0,1 % TFA y fase móvil B : A: 95:5 acetonitrilo/ H_2O con: 0.1 % TFA; o fase móvil A: 95:5 H_2O /MeOH con 20 mM NH_4OAc y fase móvil B: 95:5 MeOH/ H_2O con 20 mM NH_4OAc .



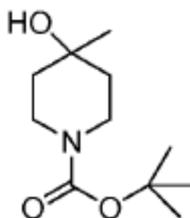
3,5-Dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol, bromhidrato: Un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos, equipado con agitador mecánico, embudo de adición y condensador se carga con 2,6-dimetilpiridin-4-ol (100 g, 812 mmol), CH_2Cl_2 (1000 ml) y MeOH (120 ml). A la solución resultante de color marrón claro o tostado se adicionó ter-BuNH_2 (176 ml, 1665 mmol), se enfrió en un baño de agua mantenido entre 5-10 $^\circ\text{C}$ (agua-hielo) y se adicionó gota a gota Br_2 (84 ml, 1624 mmol) durante 70 min. Después de completar la adición, se retiró el baño frío y se agitó por 1,5 h a ta. Luego, la suspensión naranja clara fue filtrada y la torta del filtro fue lavada con éter (250 ml) y secada para proporcionar 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol, bromhidrato (280,75 g, 776 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (br. s., 1H), 2,41 (s, 6H). LCMS (M+H) = 281,9.



3,5-Dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina: Un matraz de fondo redondo de 500 ml fue cargado con 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol, bromhidrato sólido (22,2 g, 61,4 mmol) y se agregó POCl₃ (65 ml, 695 mmol). A esta suspensión blanca fue agregada N,N-dimetilanilina (15 ml, 118 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 130 °C (temperatura de baño de aceite) por 1,5 h. Luego, enfriado y concentrado el residuo marrón se llevó a tolueno (100 ml) y se concentró para retirar cualquier POCl₃ no reaccionado. El residuo fue tratado con hielo (250 g) por 30 min y neutralizado cuidadosamente con Na₂CO₃ en forma de polvo, extraído con éter (3 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄/C), filtradas, concentradas para proporcionar suspensión blanca que fue triturada con hexanos fríos y filtrada para proporcionar 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (15,159 g, 50,6 mmol, 83 % de rendimiento, contaminada con aproximadamente 8 % molar de dimetilanilina) en forma de sólido blanco. El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía instantánea usando 1 L de cada hexano. 1, 2, y 3 % EtOAc/Hex para proporcionar 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (4,888 g, 16,33 mmol, 26,6 % de rendimiento) adicional en forma de sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,69 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300,0. Procedimiento alternativo: un matraz de fondo redondo de 1000 ml fue cargado con 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol sólido, bromhidrato (67 g, 185 mmol) y cloroformo (70 ml). A esta suspensión blanca se agregó TEA (19 ml, 136 mmol) y POCl₃ (50 ml, 536 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 1h, se agregó otra porción de TEA (19 ml, 136 mmol), se sometió a reflujo por 0.5 h y se agregó TEA (19 ml, 136 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 1h. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada hasta secarse. Se agregó tolueno (100 ml) al residuo marrón y se concentró para retirar cualquier POCl₃ no reaccionado. Luego, el residuo fue tratado con hielo (250 g) por 30 min y neutralizado cuidadosamente con Na₂CO₃ en polvo, extraído con CH₂Cl₂ (3 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaOH acuoso (3x, 1N), salmuera, secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas para proporcionar un sólido color beige que fue tratado con éter (200 ml), filtrado; el sólido fue lavado con éter (2x30ml) para proporcionar un sólido color beige. El licor madre fue purificado adicionalmente mediante cromatografía de columna instantánea (EtOAc/hexanos: 0 a 5 %) para proporcionar otra cosecha del producto. El total del producto fue de 9,9 g (70 %).

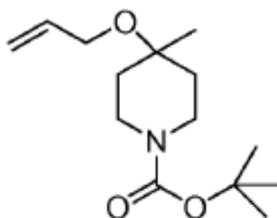


2-(5-Bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo: A una mezcla agitada de 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (14,94 g, 49,9 mmol) y Cu(I)Br Me₂S (0,513 g, 2,495 mmol) en THF (50 ml) fue agregado gota a gota iPrMgCl de 2M/THF (26,2 ml, 52,4 mmol) a -60 °C durante 5 min. Luego, la suspensión resultante fue calentada a -15 °C durante 30 min y agitada por 30 min. La mezcla de reacción homogénea de color marrón fue transferida rápidamente por medio de una cánula a una solución de etil 2-cloro-2-oxoacetato (6,14 ml, 54,9 mmol) en THF (50 ml) mantenida a -50 °C. La mezcla de reacción resultante fue agitada (1,5 h) mientras se calentaba a 0 °C. Luego, fue llevada a Et₂O (200 ml), lavada con 1:1 Na₂CO₃ sat /NH₄Cl 1M (3 x 50 ml), secada (MgSO₄), filtrada y concentrada para proporcionar un aceite viscoso color marrón. La cromatografía instantánea, usando 2,5, 5 y 7,5 % de EtOAc/Hex proporcionó 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (14,37 g, 44,8 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,42 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 322,1.

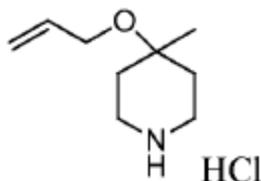


4-Hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo: Bajo una atmósfera de N₂, se agregó gota a gota una solución de 3N en éter de bromuro de metilo-magnesio (1,67 ml, 5,02 mmol) a una solución enfriada (-25°C) de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato (4g, 20,08 mmol) en éter (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y fue agitada por 2 h. Luego se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición de cloruro de amonio sat. aq.. Se

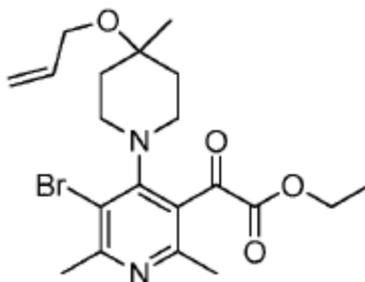
agregaron otros 20 ml de éter y la mezcla fue dividida en un embudo de separación. La fase orgánica fue puesta a un lado y la fase acuosa fue extraída con otros 20 ml de éter. Los extractos combinados de éter fueron secados sobre MgSO_4 , filtrados y evaporados para obtener un aceite que luego fue purificado mediante biotage, eluyendo con 0-50 % de EtOAc/hexano para obtener ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato (4,30 g, 18,0 mmol, 90 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 3,84 – 3,65 (m, 2H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 2,59 – 2,39 (m, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 4H), 1,50 – 1,45 (m, 9H), 1,32 – 1,27 (m, 3H).



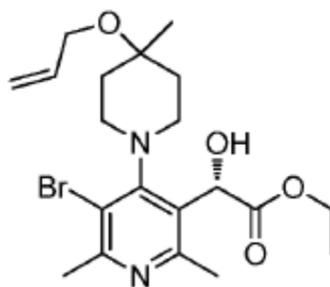
4-(Aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo: a una mezcla de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato (4,30 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C fue agregado NaH (60 % en peso) (1,60 g, 39,9 mmol). La mezcla fue agitada luego a ta por 2h. En este momento fue agregado bromuro de alilo (8,64 ml, 100 mmol) en el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción fue agitada a ta por 3h. Luego fue enfriada a 0°C y neutralizada con cloruro de amonio sat. aq.. La mezcla de reacción fue extraída con éter. La fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada para obtener un aceite incoloro que luego fue purificado mediante biotage, eluyendo con 0-25 % de EtOAc/hexano para aislar 3,1 g (61 %) de ter-butil 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,02 – 5,90 (m, 1H), 5,32 (dd, $J=17,2$, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, $J=10,4$, 1,4 Hz, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,73 (br. s., 2H), 3,19 (br. s., 2H), 1,78 (d, $J=13,1$ Hz, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 11H), 1,21 (s, 3H).



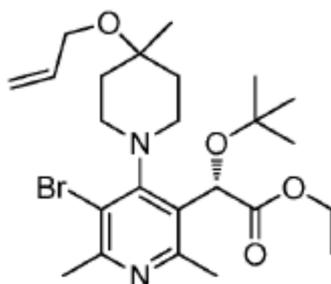
Sal clorhidrato de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina: Una mezcla de ter-butil 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl de 4N/dioxano (15 ml, 60,0 mmol) fue agitada a ta por 3h. Luego fue concentrada al vacío para obtener 2,2 g (95 %) de clorhidrato de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,02 – 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, $J=17,2$, 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, $J=10,6$, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, $J=5,1$, 1,6 Hz, 2H), 3,23 – 3,18 (m, 4H), 2,06 (dd, $J=15,3$, 2,5 Hz, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (s, 3H). Se obtiene una base libre (sólido marrón) agitando sal de HCl con Na_2CO_3 aq y extrayendo con DCM.



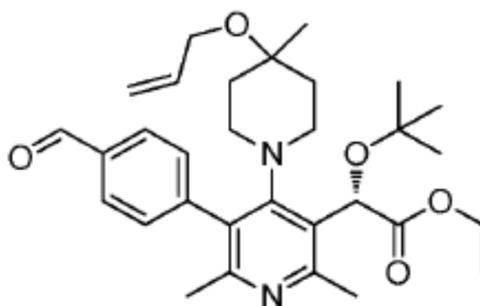
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo: a una solución de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (1,322 g, 8,52 mmol) y DIEA (1,487 ml, 8,52 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) fue agregado 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (0,91 g, 2,84 mmol) a ta. La mezcla resultante fue colocada en un baño de aceite precalentado (90°C). Después de 48 h, fue diluida con EtOAc (50 ml), lavada con HCl de 1M (10 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml). Las capas aq combinadas fueron extraídas con EtOAc (2 X 25 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4), filtradas y concentradas para proporcionar un residuo amarillo que fue purificado mediante cromatografía instantánea usando 5, 10 y 20 % de EtOAc, EtOAc y 20 % MeOH/EtoAc para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (0,6657 g, 1,515 mmol, 53.4 % de rendimiento), pasta amarilla. LCMS (M+H) = 441,4.



- 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo: Una mezcla de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2,22 g, 5,05 mmol) y (R)-1 -metil-3,3 -difenilohexahidropirroló [1 ,2-c] [1,3,2]oxazaborol (0,280 g, 1,011 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se calentó hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución homogénea. Luego se enfrió a -35 °C y se adicionó 50 % de catecolborano/tolueno (1,623 ml, 7,58 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción fue calentada lentamente a -20 °C durante 1 h y dejada en el congelador, mantenida a -15 °C por 43 h. Luego fue diluida EtOAc (100 ml) y agitada vigorosamente con Na₂CO₃ sat (25 ml) por 30 min. La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue lavada con Na₂CO₃ sat (5 x 25 ml) agitando vigorosamente por 15 cada vez, luego fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada para proporcionar un producto crudo en forma de una pasta amarillo pálido que fue purificada mediante cromatografía instantánea usando 10, 20, 30 y 40 % de EtOAc/Hex para proporcionar (S)-etil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato (1,8925 g, 4,29 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS (M+H) = 443,3.

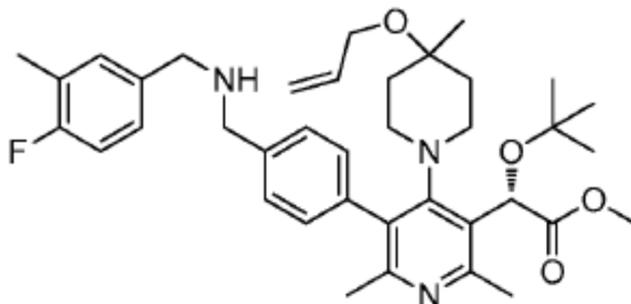


- 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo: a una solución agitada de (S)-etil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato (1,89 g, 4,28 mmol) y ter-BuOAc (100 ml, 740 mmol) y CH₂Cl₂ (30 ml) fue agregado HClO₄ al 70 % (1,104 ml, 12,85 mmol) y sellado con tapones. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción fue neutralizada mediante adición cuidadosa de Na₂CO₃ sat, la capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄), filtrada, concentrada y purificada mediante cromatografía instantánea usando 5, 10, 20, 30, 40 y 50 % de EtOAc/Hex para proporcionar (S)-etil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato deseado (0,860 g, 1,729 mmol, 40,4 % de rendimiento) en forma de aceite viscoso incoloro (salido con EtOAc al 10-20 %), LCMS (M+H) = 499,3 y se recuperó (S)-etil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato (0,9565 g, 2,167 mmol, 50,6 % de rendimiento).



- 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-formilfenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo: Una mezcla de (S)-etil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terbutoxi)acetato (0,261 g, 0,525 mmol), ácido (4-formilfenilo)borónico (0,157 g, 1,049 mmol) y Na₂CO₃ de 2M (0,656 ml, 1,312 mmol) en DMF (6 ml) fue desgasificado por 10 min. Luego fue agregado Pd(Ph₃P)₄ (0,030 g, 0,026 mmol), desgasificado por 5 min y colocado en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Después de 7 h a 95 °C, fue enfriado, diluido con éter (50 ml), lavado con agua (4 x 10 ml), salmuera (10 ml), secada (MgSO₄), filtrada, concentrada y el residuo fue purificado

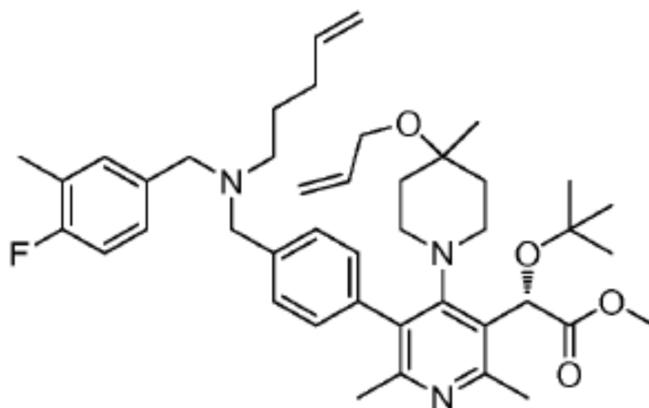
mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 20-50 %/Hex para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-formilfenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,2457 g, 0,470 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de pasta amarillo pálido. LCMS (M+H) = 523,4.



5

2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(((4-fluoro-3-metilbencil)amino)metil)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo: a una solución agitada de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-formilfenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,245 g, 0,469 mmol) y (4-fluoro-3-metilfenilo)metanamina (0,065 g, 0,469 mmol) fue agregado NaCNBH₄ (0,039 g, 0,623 mmol) y ZnCl₂ (0,032 g, 0,234 mmol) y se agitó por 6 h a ta. Luego, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea usando 50, 70 y 80 % de EtOAc/Hex para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(((4-fluoro-3-metilbencil)amino)metil)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,237 g, 0,367 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de una pasta amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,46 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,02 (br. s., 1H), 5,84-5,95 (m, 0,3H), 5,63-5,74 (m, 0,7H), 5,26 (d, J=17,2 Hz, 0,3H), 5,06-5,15 (m, 1H), 5,00 (d, J=10,3 Hz, 0,7H), 4,27 (qd, J=7,1, 10,8 Hz, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 3,90 (br. s., 0,6H), 3,87 (s, 1,4H), 3,81 (s, 1,4H), 3,78 (br. s., 0,6H), 3,69 (dd, J=5,2, 12,1 Hz, 0,7H), 3,57 (dd, J=5,0, 12,2 Hz, 0,7H), 3,39 (d, J=11,7 Hz, 0,3H), 3,16 (d, J=11,7 Hz, 0,7H), 3,01-3,08 (m, 0,7H), 2,80 (t, J=11,7 Hz, 0,3H), 2,63 (s, 3H), 2,47-2,56 (m, 0,3H), 2,30 (d, J=1,9 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1,3H), 1,99 (t, J=11,3 Hz, 0,3H), 1,64-1,72 (m, 1,4H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,41 (dt, J=4,8, 12,9 Hz, 0,7H), 1,26 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,12 (s, 2H), 0,90 (s, 1H). LCMS (M+H) = 646,5.

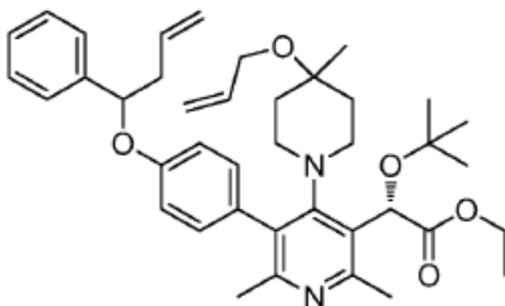
20



25

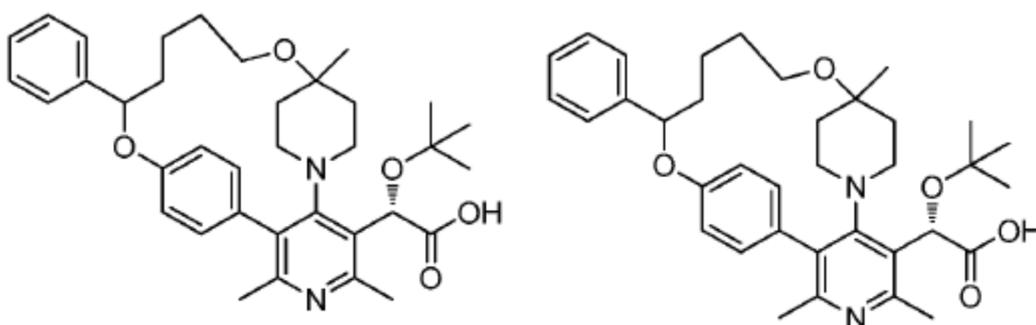
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(((4-fluoro-3-metilbencil)(pent-4-en-1-il)amino)metil)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución agitada de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(((4-fluoro-3-metilbencil)amino)metil)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,074 g, 0,115 mmol) y pent-4-enal (0,019 g, 0,229 mmol) en MeOH (3 ml) fue agregado de una sola vez NaCNBH₄ (10,80 mg, 0,172 mmol) y ZnCl₂ (0,012 g, 0,086 mmol) a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción fue diluida con éter (50 ml), lavada con Na₂CO₃ sat. (5 ml), agua (5 ml), salmuera (5 ml), fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(((4-fluoro-3-metilbencil)(pent-4-en-1-il)amino)metil)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,43 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,02 (br. s., 1H), 5,71-5,90 (m, 2H), 5,58-5,68 (m, 0,7H), 5,21-5,27 (m, 0,3H), 5,02-5,14 (m, 2H), 4,87-5,00 (m, 3H), 4,26 (qd, J=7,1, 10,7 Hz, 1H), 4,16 (qd, J=7,1, 10,7 Hz, 1H), 3,81-3,87 (m, 0,7H), 3,56-3,68 (m, 3H), 3,43-3,55 (m, 3H), 3,37 (d, J=10,4 Hz, 0,3H), 3,15 (d, J=10,9 Hz, 0,7H), 3,04 (t, J=11,4 Hz, 0,7H), 2,76-2,83 (m, 0,3H), 2,62 (s, 3H), 2,41-2,53 (m, 3H), 2,29 (d, J=1,3 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,10 (s, 2H), 0,78 (br. s., 1H). LCMS (M+H) = 714,4.

35



5 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-((1-fenilobut-3-en-1-il)oxi)fenilo)piridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo: A una solución agitada de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,078 mmol), 1-fenilobut-3-en-1-ol (0,058 g, 0,392 mmol) y Ph₃P (0,062 g, 0,235 mmol) en THF (3 ml) se agregó DEAD (0,037 ml, 0,235 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se retiró el baño frío y se agitó a ta por 15 h. Luego, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-((1-fenilobut-3-en-1-il)oxi)fenilo)piridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo (0,03986 g, 0,062 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de una pasta incolora. LCMS (M+H) = 641,4.

Ejemplos 3 y 4

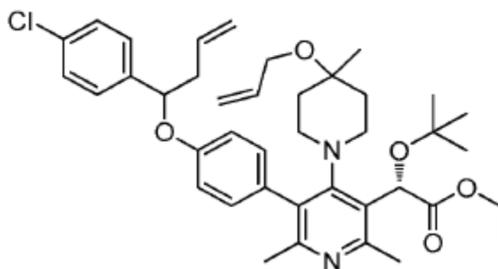


10
15 Ácido (2S)-2-(ter-Butoxi)-2-{4,6,19-trimetil-13-fenilo-12,18-dioxa-1,5-diazatetraciclo[17.2.2.28,11.02,7]pentacosa-2,4,6,8,10,24-hexaen-3-il}acético acid: A una solución agitada de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-((1-fenilobut-3-en-1-il)oxi)fenilo)piridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo (0,0385 g, 0,060 mmol) y Ts-OH.H₂O (0,011 g, 0,060 mmol) en 1,2-dicloroetano se agregó el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (3,76 mg, 6,01 μmol) y se calentó a 70 °C durante 15 min. Después de 60 min, la mezcla de reacción se enfrió a ta.

20 A la mezcla anterior se agregó EtOH (1 ml) y NaBH₄ (6,82 mg, 0,180 mmol), se agitó por 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un éster crudo en forma de pasta marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Una mezcla del residuo anterior y LiOH (0,014 g, 0,601 mmol) en EtOH/H₂O 9:1 (2 ml) fue sometida a reflujo por 4 h. Luego, se enfrió y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros (0,0247 g, 70 %). Esta mezcla fue re-purificada usando otra preparación usando un regulador de pH diferente para proporcionar diastereoisómeros individuales.

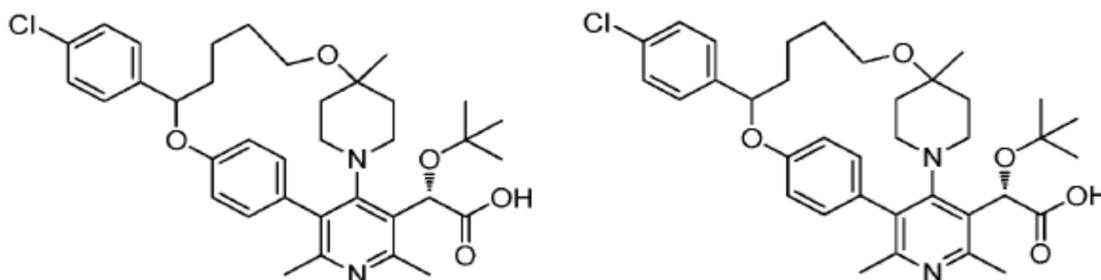
25 Diastereoisómero 1: (0,011 g, 0,019 mmol, 31,2 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,57 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,05-7,08 (m, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 5,49 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,45 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,33 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 4H), 1,42-1,55 (m, 4H), 1,29 (s, 9H), 1,11 (s, 3H). LCMS (M+H) = 587,4.

30 Diastereoisómero 2: (0,0115 g, 0,020 mmol, 32,6 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,56 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 5,67 (dd, J=3,3, 9,6 Hz, 1H), 3,33 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,23 (td, J=5,4, 7,9 Hz, 1H), 3,04 (t, J=10,9 Hz, 1H), 2,96 (td, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 3H), 1,37-1,56 (m, 5H), 1,29 (s, 9H), 1,10 (s, 3H). LCMS (M+H) = 587,4.



2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-((1-(4-clorofenilo)but-3-en-1-il)oxi)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo: A una solución agitada de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,08 g, 0,157 mmol), 1-(4-clorofenilo)but-3-en-1-ol (0,143 g, 0,783 mmol) y Ph_3P (0,123 g, 0,470 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota DEAD (0,074 ml, 0,470 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se retiró el bayo frío y se agitó por 18 h a ta. Luego se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-((1-(4-clorofenilo)but-3-en-1-il)oxi)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo (0,0847 g, 0,125 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de una pasta incolora. LCMS (M+H) = 675,3.

10 Ejemplos 5 y 6



Ácido (2S)-2-(ter-Butoxi)-2-[13-(4-clorofenilo)-4,6,19-trimetil-12,18-dioxa-1,5-diazatetraciclo[17.2.2.2.8,1102,7]pentacosa-2,4,6,8,10,24-hexaen-3-il]acético: a una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-((1-(4-clorofenilo)but-3-en-1-il)oxi)fenilo)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(ter-butoxi)acetato de (2S)-etilo (0,0845 g, 0,125 mmol) y Ts-OH.H₂O (0,024 g, 0,125 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agregó catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (7,84 mg, 0,013 mmol) a ta. La mezcla resultante fue calentada a 70 °C durante 30 min. Después de min, la mezcla de reacción fue concentrada a ~10 ml y usado en la etapa siguiente. LCMS (M+H) = 647,5.

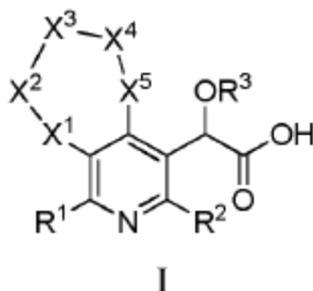
A la mezcla de reacción del crudo anterior se agregó EtOH (1 ml) y NaBH_4 (0,014 g, 0,375 mmol) y se agitó por 15 h a ta. LCMS en este punto mostró una reacción incompleta. Por lo tanto, se agregó NaBH_4 adicional (0,014 g, 0,375 mmol) y se agitó por 8 h a ta. Luego, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (25 ml), lavada con agua (2 x 10 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar éster crudo en forma de sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (M+H) = 647,5.

Una mezcla del sólido anterior y LiOH (0,030 g, 1,251 mmol) en EtOH/H₂O 9:1 (2 ml) fue sometida a reflujo por 4 h. Luego, se enfrió y se purificó para proporcionar dos compuestos. Diastereoisómero 1 (0,02 g, 0,032 mmol, 25,7 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 5,91 (br. s., 1H), 5,46 (dd, J=2,6, 7.8 Hz, 1H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 4H), 1,39-1,54 (m, 4H), 1,29 (s, 9H), 1,10 (s, 3H). LCMS (M+H) = 621,4. Diastereoisómero 2 (0,026 g, 0,042 mmol, 33,4 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,25 (dd, J=2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,07 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 5,64 (dd, J=3,2, 9,5 Hz, 1H), 3,30 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,22 (td, J=5,4, 7,9 Hz, 1H), 3,02 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21-2,38 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,34-1,63 (m, 8H), 1,29 (s, 9H), 1,10 (s, 3H). LCMS (M+H) = 621,4.

Para un experto en la técnica será evidente que la presente divulgación no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos y que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los sentidos como ilustrativos y no restrictivos y se hace referencia a las reivindicaciones adjuntas antes que a los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

- 5 R¹ es alquilo;
R² es alquilo;
R³ es alquilo o haloalquilo;
R⁴ es (Ar¹)alquilo o Ar¹;
Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;
- 10 X¹ es fenilo;
X² está ausente o es O, NR⁴, o CH₂NR⁴;
X³ es alquileno o alquenileno donde el alquileno o alquenileno pueden ser sustituidos con 0-1 sustituyentes Ar¹;
X⁴ está ausente o es O; y
- 15 X⁵ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, o homomorfolino, y es sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R³ es alquilo; R⁴ es (Ar¹)alquilo o Ar¹; Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; X² está ausente o es CH₂NR⁴; X³ es alquileno o alquenileno, donde el alquileno o alquenileno pueden ser sustituidos con 0-1 Sustituyentes Ar¹; X⁴ es O; y X⁵ es piperidino sustituido con 0-3 alquilo sustituyentes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X² es CH₂NR⁴; X³ es alquileno; y X⁴ es O.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X² es O; X³ es alquileno o alquenileno sustituido con 1 sustituyente Ar¹; y X⁴ es O.
- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X⁵ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- ácido (2S)-2-(ter-butoxi)-2-{13-[(4-fluoro-3-metilfenilo)metil]-4,6,21-trimetil-20-oxa-1,5,13-triazatetraciclo[19.2.2.2.8,11.0.2,7]heptacosa-2,4,6,8,10,26-hexaen-3-il}acético;
- 30 ácido (2S)-2-(ter-butoxi)-2-{13-[(4-fluoro-3-metilfenilo)metil]-4,6,20-trimetil-19-oxa-1,5,13-triazatetraciclo[18.2.2.2.8,11.0.2,7]hexacosa-2,4,6,8,10,25-hexaen-3-il}acético;
- ácido (2S)-2-(ter-butoxi)-2-{4,6,19-trimetil-13-fenilo-12,18-dioxa-1,5-diazatetraciclo[17.2.2.2.8,11.0.2,7]pentacosa-2,4,6,8,10,24-hexaen-3-il}acético; y
- ácido (2S)-2-(ter-butoxi)-2-[13-(4-clorofenilo)-4,6,19-trimetil-12,18-dioxa-1,5-diazatetraciclo[17.2.2.2.8,11.0.2,7]pentacosa-2,4,6,8,10,24-hexaen-3-il}acético;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición útil para tratar una infección con VIH, que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además al menos otro agente usado para el tratamiento de SIDA o una infección con VIH, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de germinación o maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH.
9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección con VIH.