(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 757 514**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/52***	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	***A61K 31/519***	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	***A61P 31/18***	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 473/16	(2006.01)		
C07D 473/18	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
C07D 513/04	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2016** **PCT/IB2016/054831**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017** **WO17025916**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2016** **E 16758282 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3334723**

(54) Título: **Derivados del ácido 5-(arilo bicíclico N-[6,5]-condensado-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-ilacético como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

(30) Prioridad:

12.08.2015 US 201562203986 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KADOW, JOHN F.;
NAIDU, B. NARASIMHULU;
WANG, TAO;
YIN, ZHIWEI y
ZHANG, ZHONGXING

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 757 514 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 del ácido 5-(arilo bicíclico N-[6,5]-condensado-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-ilacético como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

Referencia cruzada a una invención relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. n.º de serie 62/203.986, presentada el 12 de agosto de 2015.

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos y composiciones útiles en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Más en concreto, la invención proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la infección por VIH. La invención se refiere además a métodos para preparar los compuestos descritos en la presente a continuación.

Antecedentes de la invención

Se ha identificado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmunológico y la incapacidad para luchar contra infecciones oportunistas que amenazan la vida. Estadísticas recientes estiman que 35,3 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013). Además del gran número de individuos que ya están infectados, el virus continúa extendiéndose. Los cálculos de 2013 apuntan a casi 3,4 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En este mismo año, se produjeron aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

La terapia actual para los individuos infectados por VIH consiste en una combinación de agentes antirretrovíricos aprobados. Más de dos docenas de fármacos están aprobados en la actualidad para la infección por VIH, como agentes individuales o como combinaciones de dosis fijadas o regímenes de comprimidos individuales, conteniendo estos últimos 2-4 agentes aprobados. Estos agentes pertenecen a una serie de clases diferentes, y se dirigen a una enzima vírica o a la función de una proteína vírica durante el ciclo de replicación del virus. Así, los agentes se clasifican como inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos ("nucleotide reverse transcriptase inhibitors", NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos ("non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors", NNRTI), inhibidores de proteasa ("protease inhibitors", PI), inhibidores de integrasa ("integrase inhibitors", INI), o inhibidores de la entrada (uno de ellos, el maraviroc, se dirige a la proteína CCR5 del hospedante, mientras que el otro, la enfuvirtida, es un péptido que se dirige a la región gp41 de la proteína gp160 vírica). Además, se ha aprobado recientemente un potenciador farmacocinético sin actividad antivírica, concretamente, el cobicistato, disponible en Gilead Sciences, Inc. con el nombre comercial de TYBOST™ (cobicistato) en comprimidos, para su uso en combinaciones con ciertos agentes antirretrovíricos ("ARV") que pueden aprovecharse del refuerzo.

En EE. UU., en donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido muchísimo (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).

Por desgracia, no todos los pacientes responden y en un gran número de ellos esta terapia fracasa. De hecho, los estudios iniciales sugieren que en aproximadamente 30-50% de los pacientes al menos un fármaco fracasa en la combinación supresora. El fracaso del tratamiento, en la mayoría de los casos, es provocado por el surgimiento de resistencia vírica. La resistencia vírica, a su vez, es provocada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el desarrollo de la infección, combinada con la tasa de mutación vírica relativamente alta asociada con la polimerasa vírica y la falta de adherencia de los individuos infectados por VIH para tomar sus medicaciones recetadas. Evidentemente, son necesarios nuevos agentes antivíricos, preferiblemente con actividad contra virus que ya son resistentes a los fármacos aprobados en la actualidad. Otros factores importantes incluyen una mayor seguridad y un régimen de dosificación más cómodo que muchos de los fármacos aprobados en la actualidad.

Se han descrito compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véanse, por ejemplo, las siguientes solicitudes de patente: WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012033735, WO2013123148, WO2013134113, WO2014164467, WO2014159959, y WO2015126726.

En la técnica se necesitan otros compuestos que sean nuevos y útiles en el tratamiento del VIH. Además, estos compuestos pueden proporcionar, de modo deseable, ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de la diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad. También son necesarias nuevas formulaciones y métodos de tratamiento que utilicen estos compuestos.

Sumario de la invención

La invención incluye compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, así como composiciones farmacéuticas, y su uso en la inhibición del VIH y el tratamiento de las personas infectadas por VIH o SIDA.

En virtud de la presente invención, ahora es posible proporcionar compuestos que son nuevos y útiles en el tratamiento del VIH. Además, los compuestos pueden proporcionar ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de la diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una infección por VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención a un paciente.

También se proporcionan, según la invención, métodos para preparar los compuestos de la invención.

La presente invención se dirige a estos objetivos, así como a otros objetivos importantes, descritos a continuación.

Descripción de la invención

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados.

"Alquilo" significa un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 carbonos, y preferiblemente de 1 a 6 carbonos.

"Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 10 carbonos con al menos un doble enlace y opcionalmente sustituido con 0-3 halógenos o grupos alcoxi.

"Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 10 carbonos, preferiblemente de 2 a 6 carbonos, que contiene al menos un triple enlace y opcionalmente sustituido con 0-3 halógenos o grupos alcoxi.

"Arilo" significa un grupo carbocíclico que comprende 1-3 anillos que están condensados y/o enlazados y al menos uno o una combinación de estos es aromático. La porción carbocíclica no aromática, cuando está presente, comprenderá un grupo alquilo de C_3 a C_7. Los ejemplos de grupos aromáticos incluyen, pero no se limitan a indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo y ciclopropilfenilo. El grupo arilo puede estar unido a la estructura parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo.

"Arilalquilo" es un grupo alquilo C_1-C_5 unido de 1 a 2 grupos arilo y enlazado a la estructura parental a través del resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-(CH_2)_nPh$, siendo n = 1-5, $-CH(CH_3)Ph$, $-CH(Ph)_2$.

"Ariloxi" es un grupo arilo unido a la estructura parental a través de oxígeno.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos.

"Halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados, desde monohalogenado a perhalogenado.

"Heteroarilo" es un subconjunto de grupos heterocíclicos, tal como se define a continuación, y está formado por 1-3 anillos, en los que al menos uno o una combinación de estos es aromático, y el grupo aromático contiene al menos un átomo seleccionado del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

"Heterociclilo o heterocíclico" significa un grupo cíclico de 1-3 anillos que comprenden carbono y al menos otro átomo seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los anillos pueden estar unidos por puentes, condensados y/o enlazados a través de una unión directa o spiro, con la opción de que uno o una combinación de estos pueden ser aromáticos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a azaindol, azaindolina, azetidina, benzimidazol, bezodioxolilo, benzoisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzoxazol, carbazol, cromano, dihalobezodioxolilo, dihidrobenzofurano, dihidrobenzo[1,4]oxazina, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina y sus variantes regioisoméricos, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricos, furanilfenilo, imidazol, imidazo[1,2-a]piridina, indazol, indol, indolina, isoquinolina, isoquinolinona, 1,1-dióxido de isotiazolidina, morfolina, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, oxadiazolfenilo, oxazol, fenilaztidina, fenilindazol, fenilpiperidina, fenilpiperizina, feniloxazol, fenilpirrolidina, piperidina, piridina, piridinilfenilo, piridinilpirrolidina, pirimidina, pirimidinilfenilo, pirrazolfenilo, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina y

sus variantes regioisoméricos, pirrol, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y sus variantes regioisoméricos, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina, tetrahidroquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazolidina, tiofeno, tiofenilfenilo, triazol, o triazolona. A menos que se indique específicamente lo contrario, el grupo heterocíclico puede estar unido a la estructura parental a través de cualquier átomo adecuado en el grupo que produzca un compuesto estable.

Se entenderá que un subconjunto de los ejemplos heterocíclicos indicados incluye los regioisómeros. Por ejemplo, "azaindol" se refiere a cualquiera de los siguientes regioisómeros: 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, y 1H-pirrolo[3,2-b]piridina. Además, la indicación de "variantes regioisoméricos", tal como, por ejemplo, en "5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricos" también incluye 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina, 1H-pirrolo[2,3-d]piridazina, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazina, y 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. De modo similar, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y sus variantes regioisoméricos incluyen 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-c]piridazina. También se entenderá que cuando no se menciona la indicación de "variantes regioisoméricos", esto no limita de ninguna manera el alcance de la reivindicación solo al ejemplo mencionado.

"Heterociclilalquilo" es un resto heterociclilo unido a la estructura parental a través de un grupo alquilo C_1-C_5. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-(CH_2)_n-R^Z$ o $-CH(CH_3)-(R^Z)$, en los que n = 1-5, y R^Z se selecciona de benzimidazol, imidazol, indazol, isooxazol, fenilpirazol, piridina, quinolina, tiazol, triazol, triazolona, oxadiazol.

Los términos con un resto hidrocarbonado (por ejemplo, alcoxi) incluyen los isómeros lineales y ramificados para la porción hidrocarbonada con el número indicado de átomos de carbono.

Los enlaces y las relaciones posicionales entre enlaces son los que son estables, según entienden los expertos en la técnica en química orgánica.

Los términos entre paréntesis y varios paréntesis pretenden aclarar a los expertos en la técnica las relaciones entre enlaces. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

Los sustituyentes que se ilustran mediante el dibujo de una estructura química, mostrando que se enlazan en posiciones variables sobre un sistema de anillos múltiples (por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos), indican que se enlazan al anillo en el lugar dibujado. Los términos entre paréntesis y varios paréntesis pretenden aclarar a los expertos en la técnica las relaciones entre enlaces. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

Una "combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente anti-VIH, significan que los componentes son parte de una terapia antirretrovírica de combinación o terapia antirretrovírica muy activa ("highly active antiretroviral therapy", "HAART"), tal como entienden los expertos en la técnica en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente necesaria para proporcionar un beneficio a un paciente, tal como entienden los expertos en la técnica en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga vírica, el restablecimiento y conservación de la función inmunológica, una mejor calidad de vida, y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

Un "paciente" significa una persona infectada con el virus VIH.

“Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VIH”, “CRS”, “SIDA” y los términos y expresiones relacionados se emplean tal como entienden los expertos en la técnica en el campo del SIDA y la infección por VIH.

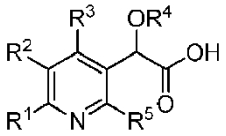
Los términos y expresiones que no se explican específicamente en la presente tienen el significado entendido y aceptado habitualmente en la técnica.

La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son las sales en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y, como tales, actúan como equivalentes farmacológicos. Estas pueden prepararse según técnicas orgánicas habituales que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen sales de amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina, y cinc.

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

La invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferente número másico. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio. Los isótopos del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplearía de otro modo. Estos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, estos compuestos pueden tener el potencial de modificar de modo favorable ciertas propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6 y también con 0-3 sustituyentes halógeno o alquilo;

R^3 se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

R^5 es alquilo; y

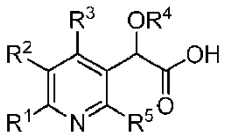
R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto de la invención, R^2 es tetrahidroisoquinolinilo sustituido con 1 sustituyente R^6.

En un aspecto de la invención, R^3 es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6;

R^3 se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

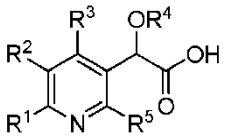
R^5 es alquilo; y

R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo,

pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6 y también con 0-3 sustituyentes halógeno o alquilo;

R^3 es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

R^5 es alquilo; y

R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para un compuesto concreto de fórmula I, el alcance de cualquier aparición de un sustituyente variable, que incluyen R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otra aparición de un sustituyente variable. Así, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición útil para tratar una infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o la gemación del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, el otro agente es dolutegravir.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente que lo necesita. En un aspecto de la invención, el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o la gemación del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH. En un aspecto de la invención, el otro agente es dolutegravir. En un aspecto de la invención, el otro agente se administra al paciente antes, al mismo tiempo o después del compuesto de fórmula I.

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen los siguientes:

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(6-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(7-clorotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-

piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(5,6-diclorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-metoxybenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(7-metiltiieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético; y

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-hidroxi-7H-purin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(6-(metilamino)-7H-purin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(5-(2-(7H-purin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(2-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(6-(terc-butil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden administrarse generalmente como composiciones farmacéuticas. Estas composiciones están formadas por una cantidad terapéuticamente de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes y/o diluyentes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos conocidos convencionales que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas sólidas y líquidas habituales, que incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires, y disoluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación disponibles, y excipientes (tales como agentes ligantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) que se emplean en general para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones sólidas que se formulan normalmente en unidades de dosificación y composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 miligramos ("mg") del ingrediente activo por dosis son típicas. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes antirretrovíricos estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esta clase que se emplean en la clínica. Generalmente, esto será de aproximadamente 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas se encuentran habitualmente en intervalos de unidades de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de aproximadamente 1-100 miligramos por mililitro ("mg/ml"). Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes antirretrovíricos estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esta clase que se emplean en la clínica. Generalmente, esto será de aproximadamente 1-100 mg/ml.

La invención incluye todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovíricos que se emplean en la clínica. Generalmente, la dosis diaria será de aproximadamente 1-100 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal diarios. En general, se requiere mayor cantidad de compuesto por vía oral y menor cantidad por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico según un criterio médico sensato.

Los compuestos de la invención, de modo deseable, tienen actividad contra el VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un método para tratar una infección por VIH en un paciente humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también incluye métodos en los que el compuesto se administra en una terapia de combinación, es decir, el compuesto puede usarse junto con otros agentes, pero por separado de ellos, útiles para tratar el SIDA y la infección por VIH. El compuesto también puede usarse en una terapia de combinación, en la que el compuesto y uno o más de los otros agentes están físicamente juntos en una combinación de dosis fijada ("fixed-dose combination", FDC). Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de células con VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la maduración y la gemación del VIH, inhibidores de la cápsida del VIH, antiinfecciosos e inmunomoduladores, tales como, por ejemplo, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, anticuerpos y similares. En estos métodos de combinación, el compuesto de fórmula I en general se administrará a una dosis diaria de aproximadamente 1-100 mg/kg de peso corporal diarios junto con otros agentes. Los otros agentes en general se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico según un criterio médico sensato.

Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos incluyen abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina.

Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos incluyen delavirdina, efavirenz, etrivirina, nevirapina, y rilpivirina.

Los ejemplos de inhibidores de proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir.

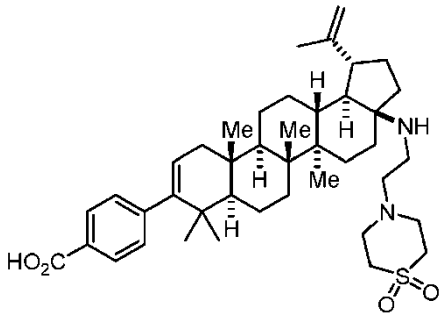
Un ejemplo de un inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249.

Un ejemplo de un inhibidor de la entrada del VIH es maraviroc.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen dolutegravir, elvitegravir, o raltegravir.

Un ejemplo de un inhibidor de la unión del VIH es fostemsavir.

Un ejemplo de un inhibidor de la maduración del VIH es BMS-955176, que tiene la siguiente estructura:



Así, como se indicó anteriormente, en la presente se contemplan combinaciones de los compuestos de fórmula I, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse de modo eficaz, en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los que aparecen en la siguiente tabla no limitante:

Antivíricos

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos)
COMPLERA®	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con emtricitabina, rilpivirina, y fumarato de tenofovir disoproxilo
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa ("reverse transcriptase", RT) no análogo de nucleósidos)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH, CRS, LGP, VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con retrovir

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma EE. UU.	Infección por VIH
Inmunoglobina de *Cytomegalovirus*	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno, ganciclovir	Syntex	Retinitis por CMV que amenaza la visión periférica
Darunavir	Tibotec- *J* & J	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®), (-)6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la RT no análogo de nucleósidos)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ *J* & J	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos)
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simplex
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón- beta humano recombinante	Triton Biosciences (Almeda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	SIDA, CRS
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH diseases
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia de octapéptido del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Probucol	Virex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones por CMV y VHS genitales
Virazol ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, CRS
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
ZalcitabinA	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal fumarato (VIREAD®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
EMTRIVA® (emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
COMBIVIR®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o ZIAGEN®)	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
FUZEON® (enfuvirtida o T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión vírica
LEXIVA® (o fosamprenavir calcio) SELZENTRY™ Maraviroc; (documento UK 427857)	GSK/Vertex Pfizer	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa vírica (antagonista de CCR5, en desarrollo)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
TRIZIVIR®	GSK	Infección por VIH, SIDA (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 raltegravir	Merck	Infección por VIH, SIDA
TRUVADA®	Gilead	Combinación de la sal fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®) y EMTRIVA® (emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Triple combinación de fármacos ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de la sal fumarato de tenofovir disoproxilo (VIREAD®), EMTRIVA® (emtricitabina), y SUSTIVA® (efavirenz)
FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
CMX-157 Conjugado de nucleótido con lípido tenofovir	Chimerix	Infección por VIH, SIDA
Inhibidor de integrasa GSK1349572 TIVICAY® dolutegravir	GSK	Infección por VIH, SIDA

Inmunomoduladores

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con las células CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación con TNF ("tumor necrosis factor", factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
Inmunoestimulante de la partícula central del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2, interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2, interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT
IL-2, interleuquina-2 (aldeslukina)	Chiron	SIDA, aumento en los recuentos de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
Dietilditiocarbamato de imutiol	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE Muramilo-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Compuesto inmunoterapéutico
Híbridos de rCD4-IgG, CD4 humana soluble, recombinante rCD4	Genentech	SIDA, CRS
CD4 humana soluble recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS, en combinación con AZT
SK&F 106528 Soluble T4	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación con interferón gamma

Antiinfecciosos

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla de nistatina	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de la PCP
Trimetoprimo		Antibacteriano
Trimetoprimo/sulfa		Antibacteriano
Piritreximo	Burroughs Wellcome	Tratamiento de la PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea criptosporídica
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con la terapia con AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Desgaste relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada con SIDA
TestosteronA	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con SIDA
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

Métodos de síntesis

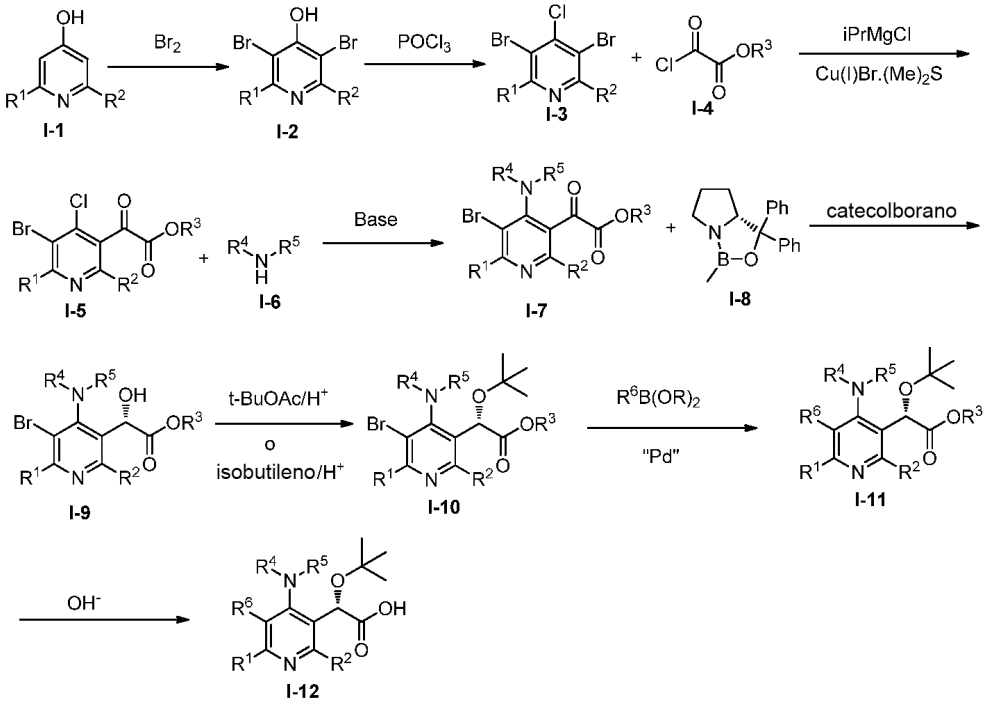
Los compuestos de esta invención pueden prepararse por medio de diversos métodos conocidos en la técnica, que incluyen los que aparecen en los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de las estructuras y la numeración de las variables mostradas en los esquemas sintéticos son diferentes de la numeración de las estructuras o variables en las reivindicaciones o en el resto de la memoria descriptiva y no deben confundirse. Las variables en los esquemas solo pretenden ilustrar cómo preparar algunos compuestos de esta invención. La descripción no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y los ejemplos deben considerarse, en todos los sentidos, ilustrativos y no restrictivos, debiendo remitirse a las reivindicaciones adjuntas y no a los anteriores ejemplos y, por tanto, se pretenden incluir en la presente todos los cambios que estén incluidos dentro del significado y el ámbito de equivalencia de las reivindicaciones.

Las abreviaturas usadas en los esquemas y los ejemplos siguen, en general, las convenciones empleadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como sigue: "KHMDS" significa bis(trimetilsilil)amida de potasio; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "HATU" significa hexafluorofosfato de O-(t-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "MeOH" significa metanol; "Ar" significa arilo; "TFA" significa ácido trifluoroacético, "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "h" significa horas; "ta" significa temperatura ambiente; "tr" significa tiempo de retención; "min" significa minutos; "EtOAc" significa acetato de etilo; "THF" significa tetrahidrofurano; "Et_2O" significa éter dietílico; "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "ACN" significa acetonitrilo; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "HOBt" significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato; y "DIEA" significa diisopropiletilamina.

Ciertas otras abreviaturas, tal como se emplean en la presente, se definen como sigue: "1 x" significa una vez, "2 x" significa dos veces, "3 x" significa tres veces, "°C" significa grados Celsius, "eq." significa equivalente o equivalentes, "g" significa gramo o gramos, "mg" significa miligramo o miligramos, "l" significa litro o litros, "ml" significa mililitro o mililitros, "µl" significa microlitro o microlitros, "N" significa normal, "M" significa molar, "mmol" significa milimol o milimoles, "atm" significa atmósfera, "psi" significa libras por pulgada cuadrada, "conc." significa concentrado, "sat." significa saturado, "PM" significa peso molecular, "pf" significa punto de fusión, "ee" significa exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. masas" significa espectrometría de masas, "ESI" significa espectroscopía de masas de ionización con electronebulización, "HR" significa alta resolución, "HRMS" significa espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" significa cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" significa HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" significa cromatografía en capa fina, "RMN" significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "^{1}H" significa protón, "δ" significa delta, "s" significa singulete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuartete, "m" significa multiplete, "a" significa ancho, "Hz" significa hercios, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son denominaciones estereoquímicas conocidas por los expertos en la técnica.

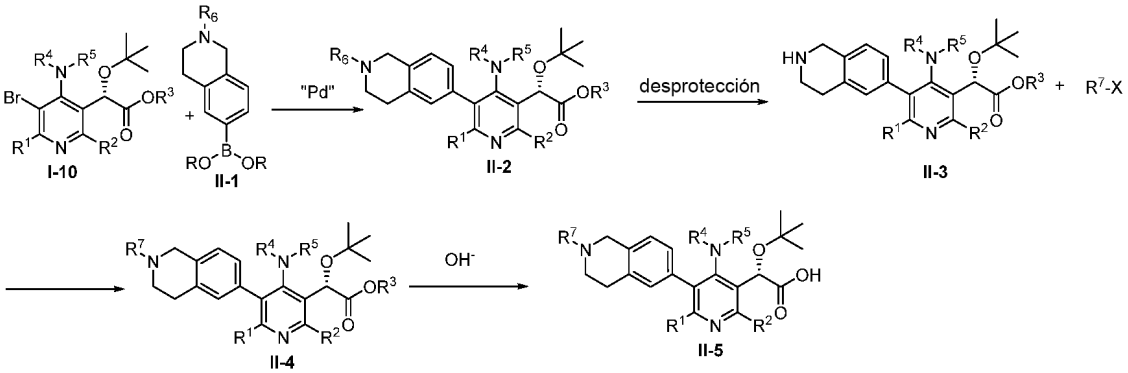
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los métodos indicados en el esquema I.

Esquema I



Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los métodos indicados en el esquema II.

Esquema II

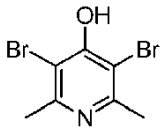


Los compuestos descritos en la presente se purificaron mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica mediante una cromatografía en columna en fase normal sobre gel de sílice usando el sistema disolvente apropiado descrito. Las purificaciones de HPLC preparativas mencionadas en esta sección de experimentación se realizaron con una elución en gradiente, en una columna Sunfire Prep C18 ODB (5 µm; 19 o 30 X 100 mm) o una columna Waters Xbridge C18 (5 µM; 19 X 200 o 30 X 100 mm) o Water Atlantis (5 µm; 19 o 30 X 100 mm) usando las siguientes fases móviles. Fase móvil A: H_2O/acetonitrilo 9:1 con NH_4OAc 10 mM, y fase móvil B: A: acetonitrilo/H_2O 9:1 con NH_4OAc 10 mM; o fase móvil A: H_2O/acetonitrilo 9:1 con TFA al 0,1%, y fase móvil B: A: H_2O/acetonitrilo 9:1 con TFA al 0,1%; o fase móvil A: agua/MeOH (9:1) con NH_4OAc 20 mM, y fase móvil B: MeOH/H_2O 95:5 con NH_4OAc 20 mM, o fase móvil A: agua/MeOH (9:1) con TFA al 0,1%, y fase móvil B: MeOH/H_2O 95:5 con TFA al 0,1%, o fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato de amonio 10 mM.

Todos los datos de la cromatografía líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS o LC-20AS usando un detector de UV-visible SPD-10AV o SPD-20A, y los datos de la espectrometría de masas (MS) se determinaron con una plataforma de micromasas para LC en el modo de electronebulización.

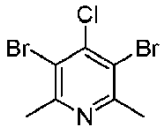
Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un

sistema de HPLC preparativa automático Shimadzu LC-8A o LC-10A.

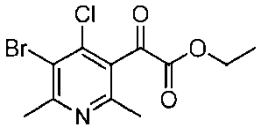


3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol: Un matraz R.B de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y un condensador se cargó con 2,6-dimetilpiridin-4-ol (100 g, 812 mmol), CH_2Cl_2 (1000 ml) y MeOH (120 ml). A la disolución de color tostado o marrón claro resultante se le añadió terc-BuNH2 (176 ml, 1665 mmol), se enfrió en un baño de agua mantenido entre 5-10 °C (agua helada) y se añadió gota a gota Br2 (84 ml, 1624 mmol) a lo largo de 70 min. Después de finalizar la adición se retiró el baño frío y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después la suspensión de color naranja claro se filtró, y la torta del filtro se lavó con éter (250 ml) y se secó para producir bromhidrato de 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol (280,75 g, 776 mmol, rendimiento de 96%) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (sa, 1H), 2,41 (s, 6H). LCMS (M+H) = 281,9.

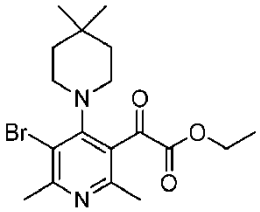
Procedimiento alternativo: Se añadió bromo (72,8 ml, 1,4 mol) mediante un embudo de adición a lo largo de 60 min a una disolución agitada mecánicamente fría (baño de agua helada) de 2,6-dimetilpiridin-4-ol (87 g, 706 mmol) y 4-metilmorfolina (156 ml, 1,4 mol) en diclorometano (1 l) y metanol (100 ml), y después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió más bromo (aproximadamente 15 ml) basándose en un control mediante LCMS. El producto se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para producir 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol, 176,8 g (88%).



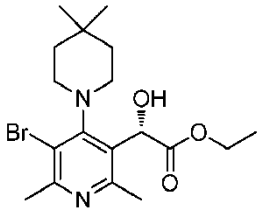
3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina: Se añadió trietilamina (28,8 ml, 206 mmol) a una disolución purgada con nitrógeno de 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol (58 g, 206 mmol) y oxicloruro de fósforo (57,7 ml, 619 mmol) en cloroformo (450 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después durante 3 h a 80 °C. La reacción se retiró del calentamiento e inmediatamente se concentró al vacío del laboratorio, y después a un vacío elevado. El aspecto era de un sólido de color crema, que se evaporó azeotrópicamente con tolueno (2 X 100 ml), después se trató con hielo (200 g) durante 10 min y se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ (en polvo) y una disolución de NaOH 1 N, y se extrajo con DCM (2 X 400 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron, y se obtuvo un sólido de color beige que se lavó con hexanos y se secó a un vacío elevado para producir 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina, 52,74 g (85,1%). La concentración de los hexanos produjo 3,5 g del producto menos puro. RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300,0.



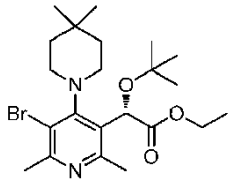
2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo: A una mezcla agitada de 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (14,94 g, 49,9 mmol) y Cu(I)Br Me2S (0,513 g, 2,495 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota iPrMgCl 2 M/THF (26,2 ml, 52,4 mmol) a -30 °C a lo largo de 5 min. Después, la suspensión resultante se calentó hasta -10 °C a lo largo de 30 min y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción de color marrón homogénea se trasladó rápidamente a través de una cánula a una disolución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (6,14 ml, 54,9 mmol, desgasificada durante 5 min mediante un burbujeo de N2 a través de la disolución) en THF (50 ml) mantenida a - 30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó (1,5 h) mientras se calentaba hasta 0 °C. Después se suspendió en Et_2O (200 ml), se lavó con Na_2CO_3 sat./NH_4Cl 1 M 1:1 (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para producir un aceite viscoso marrón. Una cromatografía de resolución rápida usando EtOAc al 2,5, 5 y 7,5%/hex. produjo 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (14,37 g, 44,8 mmol, rendimiento del 90%) como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 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.



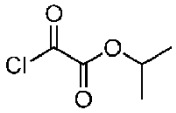
2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo: A una disolución de 4,4-dimetilpiperidina (1,245 g, 11,00 mmol) y DIEA (3,49 ml, 20,00 mmol) en CH_3CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (3,21 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C). Después de 22 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida usando 1 litro de cada uno de EtOAc al 2,5, 5 y 7,5%/hex. para producir 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiridin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2,846 g, 7,16 mmol, rendimiento de 71,6%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67-2,75 (sa, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 1,00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 399,4.



2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo: A una disolución amarilla agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2,25 g, 5,66 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,314 g, 1,133 mmol) en tolueno (30 ml) a -35 °C se le añadió gota a gota catecolborano al 50% (1,819 ml, 8,49 mmol) a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -15 °C a lo largo de 1 h y después se dejó durante 2 h a -15 °C. Después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con Na_2CO_3 sat. (4 x 25 ml) mediante agitación vigorosa y separando las capas acuosas. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida usando EtOAc al 10, 20 y 25%/hex. para producir el 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo deseado (2,2596 g, 5,66 mmol, rendimiento de 100%) contaminado con aproximadamente 10% de 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,29 (dq, *J* = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,16 (dq, *J* = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,71 (td, *J* = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 1,62 (td, *J* = 13,0, 4,7 Hz, 1H), 1,42 (dd, *J* = 13,1, 2,2 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 401,3.

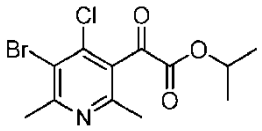


2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo: Una mezcla amarilla enfriada en hielo agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (2,45 g, 6,14 mmol) y $HClO_4$ al 70% (1,054 ml, 12,27 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se saturó con isobutileno gaseoso mediante burbujeo a través de la mezcla de reacción (10 min). Después de 2 h, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción turbia se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. En este momento, una LCMS mostró una proporción de 4:1 de producto a material de partida. Por tanto, se saturó con isobutileno (5 min) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h más. Después se neutralizó con Na_2CO_3 sat. (30 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía de resolución rápida usando EtOAc al 5, 10, 15, 20 y 40%/hex. para producir 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (2,3074 g, 5,07 mmol, rendimiento de 83%) como un aceite amarillo: RMN de ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,19 (sa, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,04 (dt, *J* = 2,5, 12,1 Hz, 1H), 3,51 (dt, *J* = 2,5, 12,1 Hz, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,41-1,46 (m, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 457,4. También se produjo 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (0,3 g, 0,751 mmol, rendimiento de 12,24%) como una pasta de color amarillo pálido: LCMS (M+H) = 401,3.

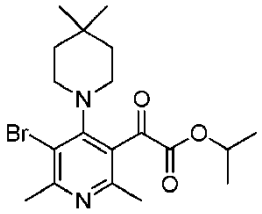


Se añadió gota a gota propan-2-ol (38,2 ml, 499 mmol) a lo largo de 15 min a una disolución fría (0 °C) y purgada con nitrógeno de dicloruro de oxalilo (101 g, 799 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después se ajustó un condensador de reflujo y se aplicó un ligero vacío durante aproximadamente 1 h hasta que se retiró el HCl gaseoso (el HCl estaba atrapado por una disolución saturada de $NaHCO_3$). El condensador de reflujo se

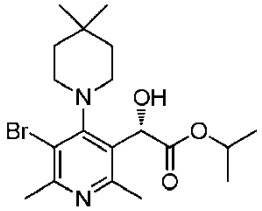
retiró, y el matraz se equipó con una cabeza de destilación de recorrido corto. Se retiró el exceso de reactivo mediante destilación bajo un vacío del laboratorio (baño de aceite calentado hasta 65 °C), y después la temperatura aumentó hasta 85-95 °C y el producto se destiló (NOTA: La primera fracción de aproximadamente 5 ml se rechazó) para proporcionar 2-cloro-2-oxoacetato de isopropilo, 52,62 g (70%).



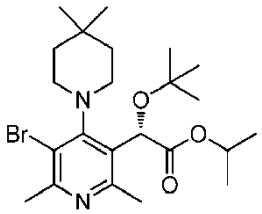
Se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M (84 ml, 168 mmol) gota a gota a lo largo de 20 min a una disolución fría (-70 °C) y purgada con nitrógeno de 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (48 g, 160 mmol) y complejo de bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (1,65 g, 8,02 mmol) en THF (240 ml), y después se dejó que se calentase hasta -10 °C a lo largo de 60 min. La mezcla de reacción se trasladó mediante una cánula hacia un matraz RB de 1 l que contenía 2-cloro-2-oxoacetato de isopropilo (26,6 g, 176 mmol) en THF (160 ml) mantenido a -60 °C, y la reacción se agitó durante 2,5 h más mientras se dejó que se calentase hasta -10 °C. La reacción se extinguió tras diluirse con una mezcla de una disolución de NH_4Cl al 10% (80 ml) en éter (320 ml). La capa orgánica se lavó con 160 ml de una disolución de $NaHCO_3$ sat./NH_4Cl al 10% (1:1), salmuera, y se secó (Na_2SO_4). El producto bruto se cargó (disolución de DCM) en un cartucho de gel de sílice de 330 g ISCO y se eluyó en gradiente (EtOAc al 5-20%/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para producir 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 40,38 g (76%). RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,28-5,21 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336,04.



A una disolución agitada de 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (7,2 g, 21,52 mmol) y DIEA (4,13 ml, 23,67 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml) se le añadió 4,4-dimetilpiperidina (2,68 g, 23,67 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La disolución resultante se colocó en un baño de aceite precalentado a 75 °C. Después se calentó (75-78 °C) durante 24 h y la temperatura aumentó hasta 85 °C durante 24 h. Se añadió otra porción de DIEA (3,5 ml, 20,04 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina (0,27g, 2,4 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se calentó a 85 °C durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó mediante un cartucho ISCO de 120 g (EtOAc/hex: del 0 al 20%) para producir 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiridin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (6,8 g, 16,53 mmol, rendimiento de 77%). RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,25-5,11 (m, 1H), 3,17 (sa, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42-1,37 (m, 10H), 1,00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 413,3.

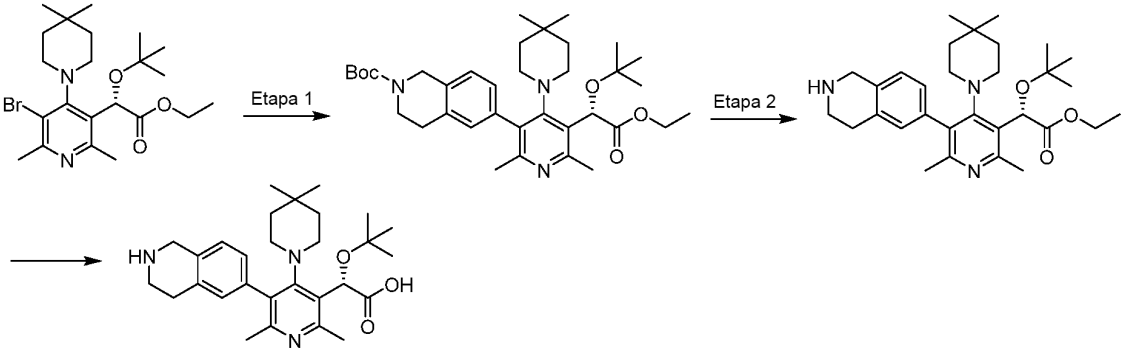


A una disolución amarilla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (7,7 g, 18,72 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (7,5 ml, 7,50 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota catecolborano al 50%/tolueno (6 ml, 28,0 mmol) a lo largo de 5 min a -50 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -30 °C a lo largo de 1 h y se dejó en la nevera (-20 °C) durante 3 días. Después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y 20 ml de Na_2CO_3 1 M, y se agitó vigorosamente durante 30 min. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 sat. (2 x 25 ml) mediante agitación vigorosa durante 15 cada vez, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para producir un producto bruto como una pasta de color morado claro, que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida usando EtOAc del 0 to 40%/hex. para producir 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiridin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (6,7 g, 15,72 mmol, rendimiento de 84%) como una pasta espesa incolora. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,08 (dt, *J* = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,73 (td, *J* = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 414,6.



Una mezcla de color amarillo enfriada en hielo agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (6,7 g, 16,21 mmol) y $HClO_4$ al 70% (2,2 ml, 25,6 mmol) en diclorometano (400 ml) se saturó con isobutileno gaseoso burbujeando a través de la mezcla de reacción (10 min). La mezcla de reacción se selló turbia en un tubo de sellado y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió a enfriar en un baño a -10 °C, burbujeando con más isobutileno (aproximadamente 15 min). En este momento la mezcla de reacción se transformó en una disolución transparente. El tubo se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. En este momento, una LCMS mostró una reacción incompleta. Por tanto, la mezcla de reacción se enfrió hasta -30 °C y se burbujeó isobuteno (aproximadamente 15 min). Después de 24 h, la mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 sat. (20 ml), se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se purificaron con una columna ISCO de 120 g (EtOAc/hex.: del 0 al 40%) para producir 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (5,43 g, 9,83 mmol, rendimiento de 60,7%) como un aceite viscoso. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,26 (sa, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,06 (sa, 1H), 3,51 (sa, 1H), 2,90 (sa, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,72-1,54 (m, 3H), 1,47 (sa, 1H), 1,37 (sa, 1H), 1,23-1,20 (m, 12H), 1,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,09 (sa, 3H), 1,04 (sa, 3H). LCMS (M+H) = 471,3.

Preparación de los intermedios 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético a partir de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo:

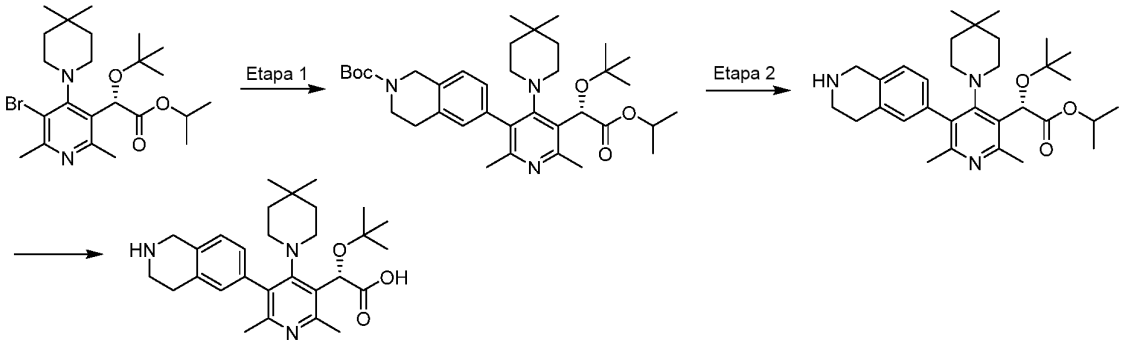


Etapa 1: A una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (500 mg), ácido (2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)borónico (365 mg) y Cs_2CO_3 (715 mg) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (127 mg). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío para producir un producto bruto de 6-(5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo que se utilizó tal cual. LCMS (M+H)+: 608,5.

Etapa 2: A una disolución de 6-(5-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (200 mg) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Todos los disolventes se retiraron al vacío para producir 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo bruto que se utilizó sin más purificación. LCMS (M+H)+: 508,3.

Etapa 3: A una disolución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo (10 mg) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,158 ml, 1 N). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se acidificó mediante HCl 1 N hasta pH aproximadamente 4. Todos los disolventes se retiraron al vacío para producir un residuo que se purificó mediante un sistema de HPLC preparativa. LCMS (M+H)+: 480,3.

Preparación de los intermedios 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético a partir de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiperidin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo:

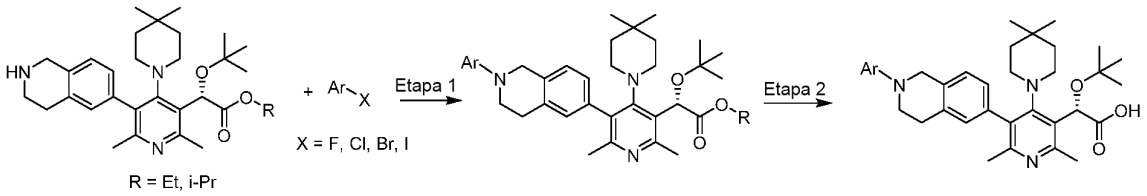


Etapa 1: A una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (1,1 g), ácido (2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)borónico (0,649 g) y Cs_2CO_3 (1,527 g) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (8 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,271 g). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc = de 10:1 a 3:1) para producir 6-(5-(1-(terc-butoxi)-2-isopropoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo. LCMS (M+H)+: 622,4.

Etapa 2: A una disolución de 6-(5-(1-(terc-butoxi)-2-isopropoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (420 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Todos los disolventes se retiraron al vacío para producir 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo que se utilizó sin más purificación. LCMS (M+H)+: 522,3.

Etapa 3: A una disolución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (50 mg) en etanol (4 ml) se le añadió KOH (43,0 mg) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 horas. La mezcla se acidificó mediante HCl 1 N hasta pH = 4. Todos los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se utilizó sin más purificación. LCMS (M+H)+: 480,2.

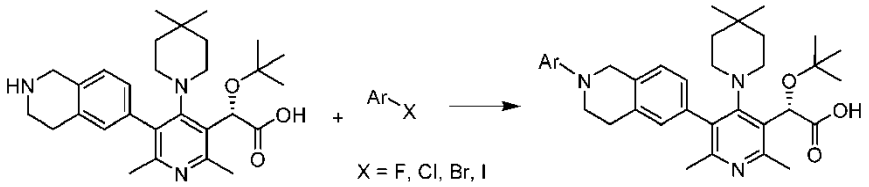
Procedimiento general A para la preparación de la reivindicación I, a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo o (S)-etilo:



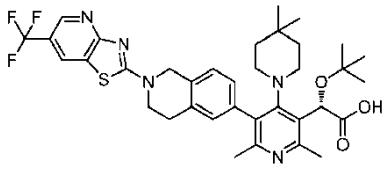
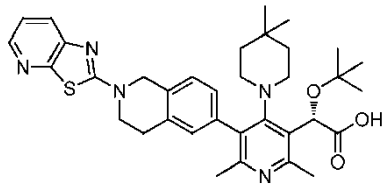
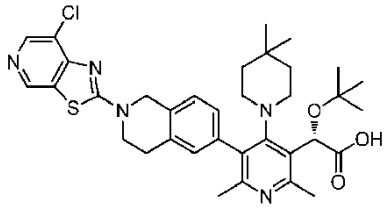
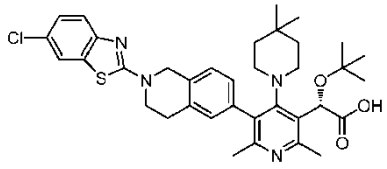
Etapa 1: Se añadió Na_2CO_3 o K2CO3 o Cs_2CO_3 o NaH (1-20 eq.) a una disolución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo o (S)-etilo (1 eq.) y un electrófilo (1-20 eq.) en acetonitrilo o THF o DMF o dioxano. La reacción se realizó a temperatura ambiente o a una temperatura mayor (hasta 150 °C) durante un periodo de tiempo (de 10 minutos a 72 horas). Después de la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se usó tal cual o se purificó mediante un sistema de HPLC preparativa.

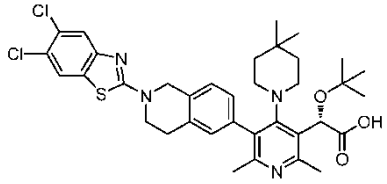
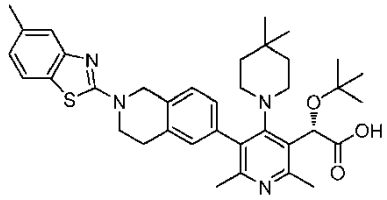
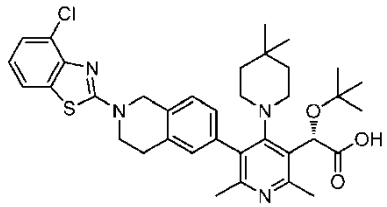
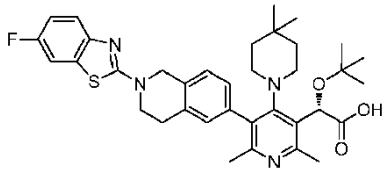
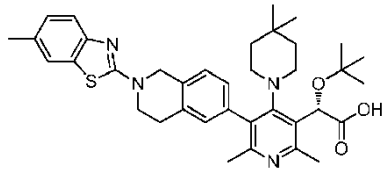
Etapa 2: A una disolución del producto de la etapa 1 (1 eq.) en MeOH o EtOH y THF (proporción en volumen de 20:1 a 1:20) se le añadió NaOH o KOH (de 1 a 100 eq.). La reacción se realizó a temperatura ambiente o a una temperatura mayor (hasta 150 °C) durante un periodo de tiempo (de 10 minutos a 72 horas). La mezcla se acidificó mediante HCl 1 N hasta pH aproximadamente 4. La eliminación de los disolventes al vacío produjo un residuo que se purificó mediante el sistema de HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

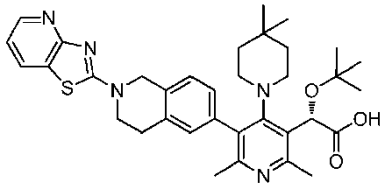
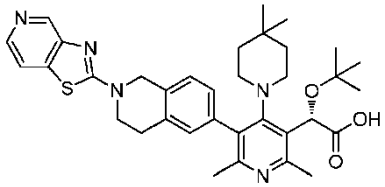
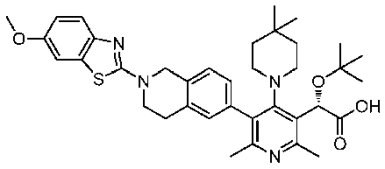
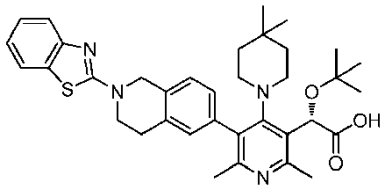
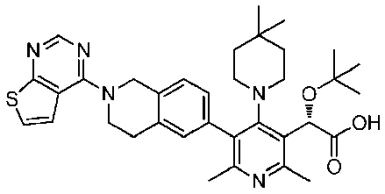
Procedimiento general B para la preparación de la reivindicación I, a partir de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético:

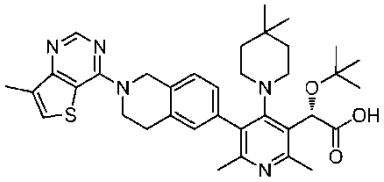
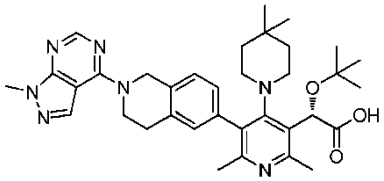
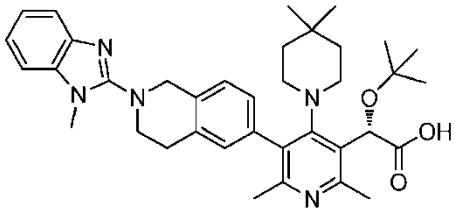
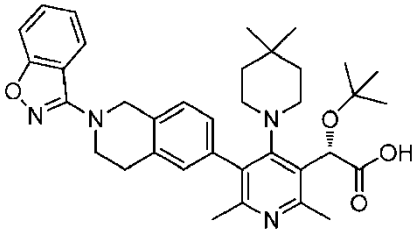
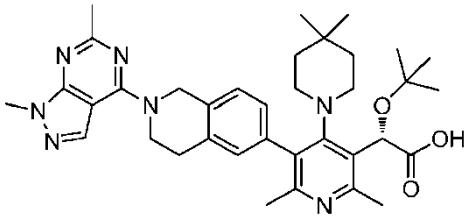


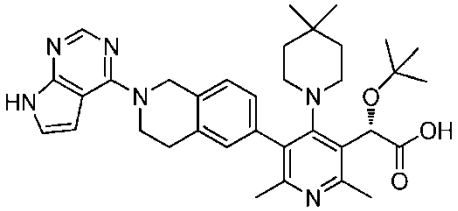
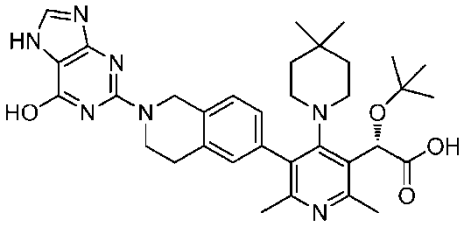
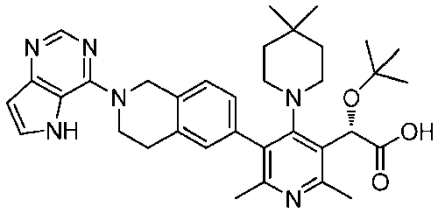
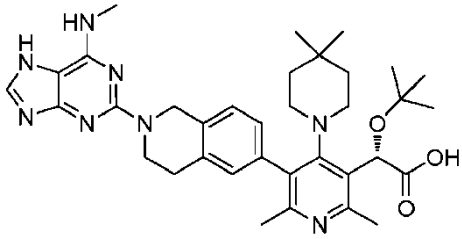
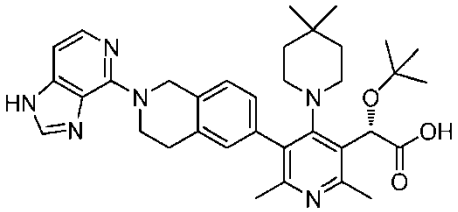
Se añadió Na_2CO_3 o K2CO3 o Cs_2CO_3 o NaH (1-20 eq.) a una disolución de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético (1 eq.) y un electrófilo (1-20 eq.) en acetonitrilo o THF o DMF o dioxano. La reacción se realizó a temperatura ambiente o a una temperatura aumentada (hasta 150 °C) durante un periodo de tiempo (de 10 minutos a 72 horas). La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó mediante el sistema de HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

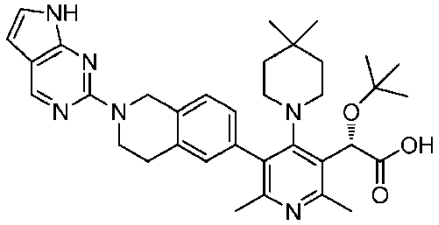
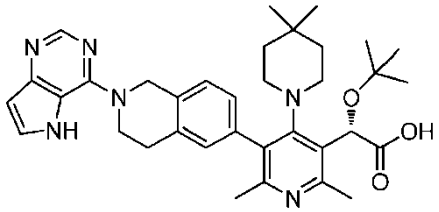
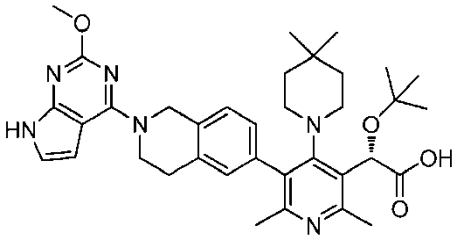
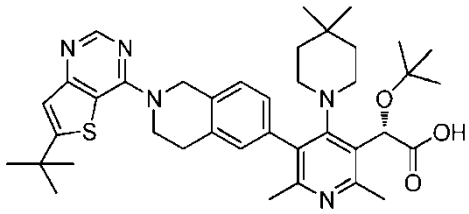
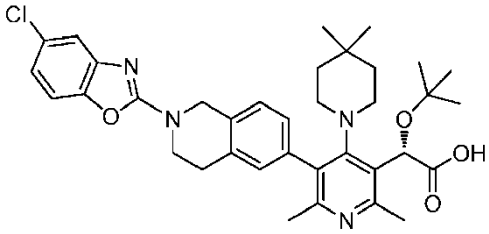
Método	Nombre	Estructura	LCMS $(M+H)^+$
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-2-il)-2,6-dimetil-6-(4-(2-(trifluorometil)tiazolo[4,5-b]piridin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético	 **1**	682,2
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4,4-dimetilpiperidin-2-il)-2,6-dimetil-2-(4-(tiazolo[5,4-b]piridin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético	 **2**	614,2
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(7-clorotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético	 **3**	648,2
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético	 **4**	647,2
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(5,6-diclorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-		681,1

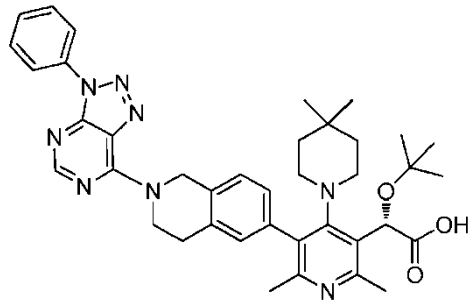
	4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **5**	
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **6**	627,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **7**	647,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **8**	631,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **9**	627,3

A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **10**	614,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **11**	614,1
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-metoxybenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **12**	643,3
A	ácido (S)-2-(5-(2-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **13**	613,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **14**	614,3

A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(7-metiltiieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **15**	628,3
A	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **16**	612,3
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **17**	610,2
B	ácido (S)-2-(5-(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **18**	597,2
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **19**	626,3

B	ácido (S)-2-(5-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **20**	597,3
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(6-hidroxi-7H-purin-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **21**	614,2
B	ácido (S)-2-(5-(2-(5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **22**	597,2
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(6-(metilamino)-7H-purin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **23**	627,3
B	ácido (S)-2-(5-(2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **24**	597,3

B	ácido (S)-2-(5-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **25**	597,3
B	ácido (S)-2-(5-(2-(7H-purin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético  **26**	598,1
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(2-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **27**	627,2
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(6-(terc-butil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **28**	670,3
B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(2-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético  **29**	631,2

B	ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)acético  **30**	675,3

Métodos biológicos

Inhibición de la replicación del VIH: Se construyó un clon provírico NL-RLuc recombinante en el que una sección del gen nef procedente de NL4-3 se reemplazó por el gen de luciferasa de *Renilla*. Este virus es totalmente infeccioso y puede realizar múltiples ciclos de replicación en cultivo celular. Además, el indicador luciferoso proporciona un método sencillo y fácil para cuantificar el grado de crecimiento del virus y, en consecuencia, la actividad antivírica de los compuestos de ensayo. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN de NL-Rluc provírico clonado en pUC18 en el sitio *Pvu*II. El virus NL-RLuc se preparó mediante la transfección de células 293T con el plásmido pNLRLuc. Las transfecciones se realizaron usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) según el fabricante, y el virus generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de susceptibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia del compuesto y, después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para el crecimiento del virus mediante la cantidad de luciferasa expresada. El medio de ensayo fue RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal ("fetal bovine serum", FBS) inactivado con calor al 10%, 100 unidades/ml de penicilina G/100 unidades/ml de estreptomicina, tampón HEPES 10 mM, pH 7,55, y L-glutamina 2 mM. Se usaron los resultados de al menos 2 experimentos para calcular los valores de CE_{50}. La luciferasa se cuantificó usando el kit de luciferasa Dual de Promega (Madison, WI). Se determinó la susceptibilidad de los virus a los compuestos mediante una incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. Se calculó la concentración eficaz en 50% (CE_{50}) usando la forma exponencial de la ecuación de la mediana del efecto, en la que (Fa) = 1/[1+ (DE_{50}/conc. de fármaco)^{m}] (Johnson V.A., Byington R.T., Infectivity Assay, en Techniques in HIV Research, ed. Aldovini A., Walker B.D., 71-76, Nueva York, Stockton Press, 1990). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

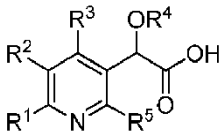
Compuesto	**CE_{50} µM**
1	0,003
2	0,001
3	0,001
4	0,019
5	0,012
6	0,022
7	0,002
8	0,005
9	0,008
10	0,002
11	0,001
12	0,004
13	0,007
14	0,002
15	0,002
16	0,002

17	0,022
18	0,005
19	0,001
20	0,003
21	5,986
22	0,286
23	0,062
24	0,056
25	0,004
26	0,02
27	0,002
28	0,013
29	ND
30	ND
ND = no determinado	

Para los expertos en la técnica será evidente que la presente descripción no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos fundamentales. Por tanto, se desea que los ejemplos se consideren, en todos los sentidos, ilustrativos y no restrictivos, debiendo remitirse a las reivindicaciones adjuntas en todos los sentidos, ilustrativos y no restrictivos, debiendo remitirse a las reivindicaciones adjuntas y no a los anteriores ejemplos y, por tanto, se pretenden incluir en la presente todos los cambios que estén incluidos dentro del significado y el ámbito de equivalencia de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6 y también con 0-3 sustituyentes halógeno o alquilo;

R^3 se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

R^5 es alquilo; y

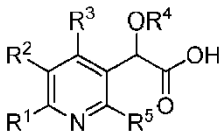
R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es tetrahidroisoquinolinilo sustituido con 1 sustituyente R^6.

3.- Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

4.- Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6;

R^3 se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

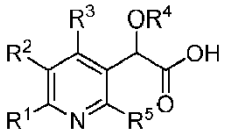
R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

R^5 es alquilo; y

R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5.- Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,



I

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R^2 es tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 1 sustituyente R^6 y también con 0-3 sustituyentes halógeno o alquilo;

R^3 es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

R^4 se selecciona de alquilo o haloalquilo;

R^5 es alquilo; y

R^6 se selecciona de benzotiazolilo, pirazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, triazolopimidinilo, benzooxazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, imidazopiridinilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo o tienopirimidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6.- Una composición que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7.- La composición de la reivindicación 6, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o la gemación del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8.- La composición de la reivindicación 7, en la que el otro agente es dolutegravir.

9.- Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del VIH.

10.- Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 9, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o la gemación del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.

11.- Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 10, en el que el otro agente es dolutegravir.

12.- Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 10, en el que el otro agente se administra al paciente antes, al mismo tiempo o después del compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.