

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 440**

51 Int. Cl.:

C07D 207/30 (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07C 233/01 (2006.01)
C07C 25/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2015 PCT/US2015/051086**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044808**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015 E 15841780 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3194030**

54 Título: **Fenilpirrolcarboxamidas sustituidas con actividad terapéutica en VIH**

30 Prioridad:

19.09.2014 US 201462052974 P
24.08.2015 US 201562209268 P
25.08.2015 US 201562209619 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2020

73 Titular/es:

NEW YORK BLOOD CENTER, INC (50.0%)
310 East 67 Street
New York, NY 10065, US y
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (50.0%)

72 Inventor/es:

DEBNATH, ASIM KUMAR;
CURRELI, FRANCESCA;
KWONG, PETER D. y
KWON, YOUNG DO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 764 440 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

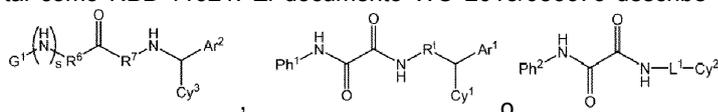
Fenilpirrolcarboxamidas sustituidas con actividad terapéutica en VIH

Declaración sobre la investigación o desarrollo con patrocinio federal

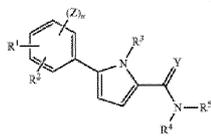
Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo la subvención/contrato número 1R01AI104416-01A1 otorgado por los National Institutes of Health. El gobierno tiene algunos derechos en la invención.

Antecedentes

Se sabe que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) produce SIDA. Se cree que el proceso de entrada en las células del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) comienza cuando las glucoproteínas gp120 de la cubierta de la superficie se unen al receptor primario CD4 de las células hospedadoras. La unión desencadena cambios de configuración en gp120 que facilitan su unión al correceptor (secundario) de la célula hospedadora CCR5 o CXCR4. Todavía no hay un medicamento disponible que se dirija a las gp120 del VIH-1. Curreli *et al.*, *J. Med. Chem.*, 58(17), (2015), págs. 6909-6927 pequeñas moléculas de CD4-antagonistas con actividad anti-VIH-1, tal como NBD-11021. El documento WO 2013/036676 describe inhibidores de VIH que tienen la fórmula general



El documento US 2011/144103 describe



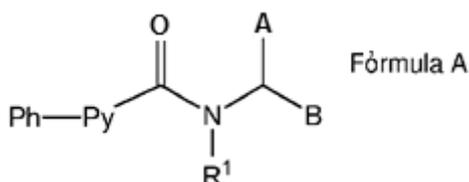
15 inhibidores de HSP90 que tienen la fórmula general

La cavidad Phe43 de gp120 del VIH-1 puede ser un objetivo para desarrollar inhibidores de entrada para el tratamiento y profilaxis del SIDA.

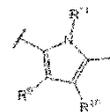
Compendio

En la presente memoria se describen compuestos anti-VIH.

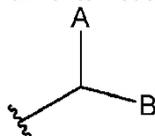
20 Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica, tal como una composición antivírica, que comprende un compuesto representado por la fórmula siguiente:



en donde Ph es fenilo opcionalmente sustituido; Py es



Ph-Py es indolilo opcionalmente sustituido; R¹ es H o hidrocarbilo C₁₋₆; A es imidazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, morfolina-4-carbonilo, piperazin-1-ilcarbamoilo opcionalmente sustituido o morfolinocarbamoilo opcionalmente sustituido; y B es aminometilo opcionalmente sustituido, amino(alquilo C₁₋₃) opcionalmente sustituido, (tal como aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, etc. opcionalmente sustituidos), alquilaminoalquilo C₁₋₃ (tal como -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, acetaminometilo, guanidino opcionalmente sustituido, guanidino(alquilo C₁₋₃) opcionalmente sustituido (tal como guanidinometilo opcionalmente sustituido, guanidinoetilo opcionalmente sustituido o



30 guanidinopropilo opcionalmente sustituido), o es pirimidinilo opcionalmente sustituido, en donde alquilo es el seleccionado entre: alquilo lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo o una de sus combinaciones; y R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B, CONR^AR^B, H, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; donde cada R^A y R^B son independientemente H o alquilo C₁₋₁₂; con la condición de que al menos R⁹, R¹⁰ y R¹¹ sean independientemente H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH o N(C₂H₅)₂.

35 Se ha descrito un método para inhibir el VIH que comprende administrar un compuesto descrito en la presente memoria a un ser humano infectado con el virus VIH.

Se ha descrito un método para tratar la infección por VIH que comprende administrar un compuesto descrito en la presente memoria a un ser humano infectado con el virus VIH.

Descripción detallada

En la presente memoria se describen compuestos útiles para tratar o prevenir la infección por VIH, y métodos para usar esos compuestos. Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden apuntar e inhibir a gp120 de que se una al receptor de la célula hospedadora, CD4.

- 5 A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto o característica estructural química como el arilo se dice que está "opcionalmente sustituido", incluye una característica que no tiene sustituyentes (es decir, sin sustituir), o una característica que está "sustituida", significa que la característica tiene uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" tiene el significado más amplio conocido por un experto en la técnica, e incluye un resto que sustituye uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto o característica estructural original. El término "sustituye" se emplea simplemente en la presente memoria por conveniencia, y no requiere que el compuesto se forme sustituyendo un átomo por otro. En algunas realizaciones, un sustituyente puede ser cualquier resto orgánico ordinario conocido en la técnica, que puede tener un peso molecular (p. ej., la suma de las masas atómicas de los átomos del sustituyente) de 15 Da a 50 Da, 15 Da a 100 Da, 15 Da a 150 Da, 15 Da a 200 Da, 15 Da a 300 Da o 15 Da a 500 Da. En algunas realizaciones, un sustituyente comprende o consiste en: 0-30, 0-20, 0-10 o 0-5 átomos de carbono; 0-62, 0-41, 0-21 o 0-11 átomos de hidrógeno; y 0-30, 0-20, 0-10 o 0-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo puede ser independientemente: N, O, P, S, Si, F, Cl, Br o I; siempre que el sustituyente incluya un átomo de C, N, O, P, S, Si, F, Cl, Br o I.

- Los ejemplos de sustituyentes incluyen, entre otros, hidrocarbilo, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo; heteroalquilo, incluido cualquier resto en el que uno o más heteroátomos sustituyen a uno o más átomos de carbono de un resto alquilo, y algunos átomos de hidrógeno que lo acompañan (p. ej., N sustituye a CH, O sustituye a CH₂, Cl sustituye a CH₃, etc.), tales como alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, amino, etc.; heteroalquenilo, incluido cualquier resto en el que uno o más heteroátomos sustituyen a uno o más átomos de carbono de un resto alquenilo, y algunos átomos de hidrógeno que lo acompañan, tales como acilo, aciloxi, tiocarbonilo, alquilcarboxilato, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, sulfinilo, isocianato, isotiocianato, etc. heteroalquinilo, incluido cualquier resto en el que uno o más heteroátomos sustituyen a uno o más átomos de carbono de un resto alquinilo, y algunos átomos de hidrógeno que lo acompañan, tales como ciano, tiocianato, cianato, etc. arilo; heteroarilo; hidroxí; ariloxi; tiol; halo; S-sulfonamido; N-sulfonamido; nitro; sililo; sulfonilo; trihalometanosulfonilo; trihalometanosulfonamido; etc.

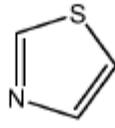
- Por conveniencia, la expresión "peso molecular" se usa con relación a un resto o parte de una molécula para indicar la suma de las masas atómicas de los átomos en el resto o parte de una molécula, aun cuando puede no ser una molécula completa. Si un sustituyente es aniónico o catiónico, solo los átomos unidos por enlaces covalentes se cuentan en el peso molecular. Aunque los contraiones pueden estar presentes, no están incluidos en la determinación del peso molecular. Por lo tanto, se consideraría que -CO₂Na⁺ tiene un peso molecular de aproximadamente 44 Da y no de aproximadamente 67 Da.

- 35 Las estructuras asociadas con algunos de los nombres químicos a los que se hace referencia en la presente memoria se representan a continuación. Estas estructuras pueden estar sin sustituir, como se muestra a continuación, o un sustituyente puede estar independientemente en cualquier posición normalmente ocupada por un

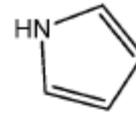
átomo de hidrógeno cuando la estructura no está sustituida. A menos que un punto de unión esté indicado por la unión puede ocurrir en cualquier posición normalmente ocupada por un átomo de hidrógeno.



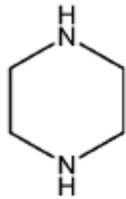
fenilo



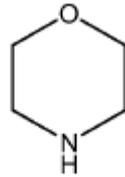
tiazolilo



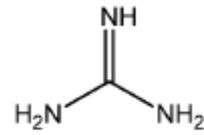
pirrolilo



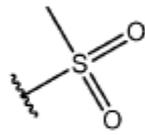
piperazinilo



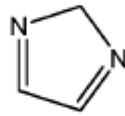
morfolino



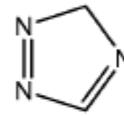
guanidino



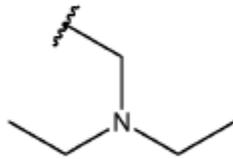
metilsulfonilo



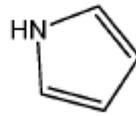
imidazolilo



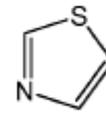
triazolilo



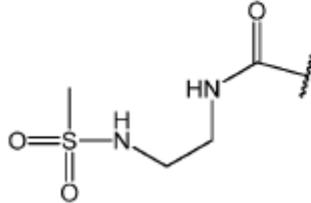
(dietilamino)metilo



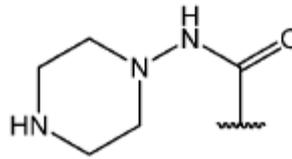
pirrolilo



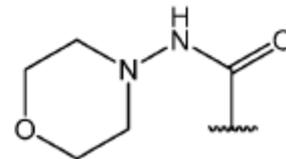
tiazolilo



((2-metilsulfonamido)etil) carbamoilo



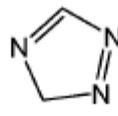
piperazin-1-ilcarbamoilo



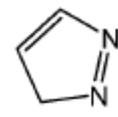
morfolinocarbamoilo



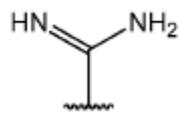
furanilo



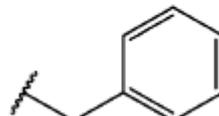
triazolilo



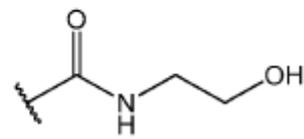
pirazolilo



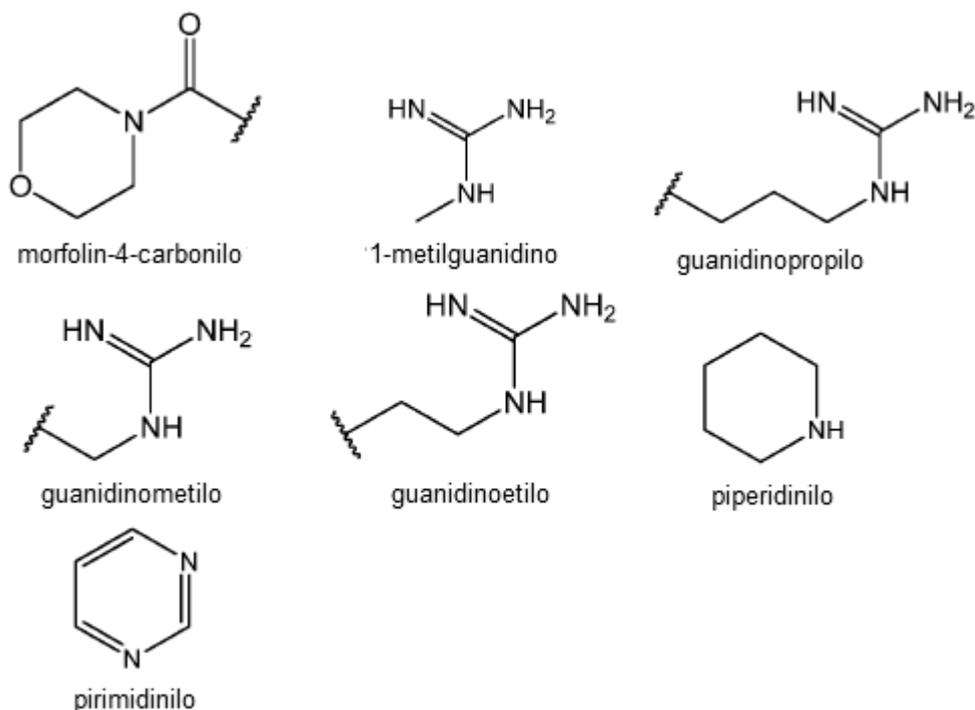
carbamimidoilo



fenilmetilo



(2-idroxietil)carbamoilo



- Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" tiene el significado más amplio generalmente entendido en la técnica, y puede incluir un resto compuesto de carbono e hidrógeno que no contiene enlaces dobles o triples. El alquilo puede ser alquilo lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, o una de sus combinaciones, y en algunas realizaciones, puede contener de uno a treinta y cinco átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alquilo puede incluir alquilo C₁₋₁₀ lineal, tal como metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), etc.; alquilo C₃₋₁₀ ramificado, como C₃H₇ (p. ej., isopropilo), C₄H₉ (p. ej., isómeros de butilo ramificados), C₅H₁₁ (p. ej., isómeros de pentilo ramificados), C₆H₁₃ (p. ej., isómeros de hexilo ramificados), C₇H₁₅ (p. ej., isómeros de heptilo ramificados), etc.; cicloalquilo C₃₋₁₀, tal como C₃H₅ (p. ej., ciclopropilo), C₄H₇ (p. ej., isómeros de ciclobutilo tales como ciclobutilo, metilciclopropilo, etc.), C₅H₉ (p. ej., isómeros de ciclopentilo tales como ciclopentilo, metilciclobutilo, dimetilciclopropilo, etc.) C₆H₁₁ (p. ej., isómeros de ciclohexilo), C₇H₁₃ (p. ej., isómeros de cicloheptilo) y similares.

- Como se emplea en la presente memoria, el término "arilo" tiene el significado más amplio generalmente entendido en la técnica, e incluye un anillo o un sistema de anillo que tiene al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, etc.

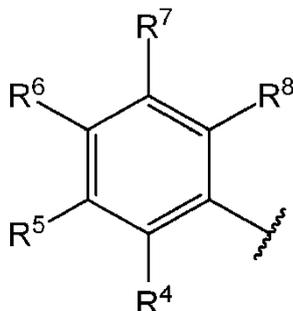
El término "heteroarilo" también tiene el significado entendido por un experto en la materia, y en algunas realizaciones, puede referirse a un "arilo" que tiene uno o más heteroátomos en el anillo o sistema de anillo. Los ejemplos de "heteroarilo" pueden incluir, entre otros, piridinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, indolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, etc.

- Como se emplea en la presente memoria, el término "hidrocarbilo" tiene el significado más amplio generalmente entendido en la técnica, y puede incluir un resto compuesto de carbono e hidrógeno. Algunos ejemplos pueden incluir alquilo, alqueno, alquino, arilo, etc., y combinaciones de los mismos, y pueden ser lineales, ramificados, cíclicos o una de sus combinaciones. Hidrocarbilo puede estar unido a cualquier otro número de restos (p. ej., estar unido a 1 otro grupo, tal como -CH₃, -CH=CH₂, etc.; 2 otros grupos, tales como -fenil-, -C≡C-, etc.; o cualquier número de otros grupos) que la estructura puede soportar, y en algunas realizaciones, puede contener de uno a treinta y cinco átomos de carbono. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen, entre otros, a alquilo C₁, alquilo C₂, alqueno C₂, alquino C₂, alquilo C₃, alqueno C₃, alquino C₃, alquilo C₄, alqueno C₄, alquino C₄, alquilo C₅, alqueno C₅, alquino C₅, alquilo C₆, alqueno C₆, alquino C₆, fenilo, etc.

- Con respecto a cualquier fórmula relevante o representación estructural en la presente memoria, tal como la fórmula A, Ph es fenilo opcionalmente sustituido. Ph puede tener 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Se puede incluir cualquier sustituyente en Ph. En algunas realizaciones, algunos o todos los sustituyentes en el anillo o sistema de anillo pueden tener: de 0 a 10 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos, en donde cada heteroátomo es independientemente: O, N, S, F, Cl, Br o I (siempre que haya al menos un átomo que no sea de hidrógeno); y/o un peso molecular de 15 Da a 500 Da. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, tal como CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₃H₅ cíclico, C₄H₉, C₄H₇ cíclico, C₅H₁₁, C₅H₉ cíclico, C₆H₁₃, C₆H₁₁ cíclico, etc., que pueden estar opcionalmente sustituidos; alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, tal como metoxi opcionalmente sustituido, etoxi opcionalmente sustituido, etc.; halo, tal como F, Cl, Br, I; OH; CN; NO₂; fluoroalquilo C₁₋₆, tal como CF₃, CF₂H,

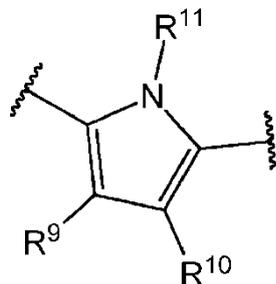
C_2F_5 , etc.; un éster C_{1-10} tal como $-OCOCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-OCOC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-OCO$ -fenilo, $-CO_2$ -fenilo, etc.; una cetona C_{1-10} tal como $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-CO$ -fenilo, etc.; o una amina C_{1-10} tal como NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, etc.

En algunas realizaciones, Ph puede ser:



Con respecto a cualquier fórmula relevante o representación estructural en la presente memoria, tal como la fórmula A, Py es pirrolilo opcionalmente sustituido, que puede tener 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Py puede tener cualquier sustituyente adecuado. En algunas realizaciones, algunos o todos los sustituyentes de Py pueden tener: de 0 a 10 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos, en donde cada heteroátomo es independientemente: O, N, S, F, Cl, Br o I (siempre que haya al menos un átomo que no sea hidrógeno); y/o un peso molecular de 15 Da a 500 Da. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_3H_5 cíclico, C_4H_9 , C_4H_7 cíclico, C_5H_{11} , C_5H_9 cíclico, C_6H_{13} , C_6H_{11} cíclico, etc., que pueden estar opcionalmente sustituidos; alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, tal como metoxi opcionalmente sustituido, etoxi opcionalmente sustituido, etc.; halo, tal como F, Cl, Br, I; OH; CN; NO_2 ; fluoroalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 , CF_2H , C_2F_5 , etc.; un éster C_{1-10} tal como $-OCOCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-OCOC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-OCO$ -fenilo, $-CO_2$ -fenilo, etc.; una cetona C_{1-10} tal como $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-CO$ -fenilo, etc.; o una amina C_{1-10} tal como NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, etc.

En todas las realizaciones, Py es:



Con respecto a cualquier fórmula o representación estructural relevante en la presente memoria, tal como la fórmula A, R^1 puede ser H; o hidrocarbilo C_{1-6} , tal como alquilo (p. ej., CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_3H_5 cíclico, C_4H_9 , C_4H_7 cíclico, C_5H_{11} , C_5H_9 cíclico, C_6H_{13} , C_6H_{11} cíclico), alqueno, (p. ej. C_2H_3 , C_3H_5 , etc.) alquino, (por ejemplo, C_2H , C_2H_3 , etc.), fenilo, etc.

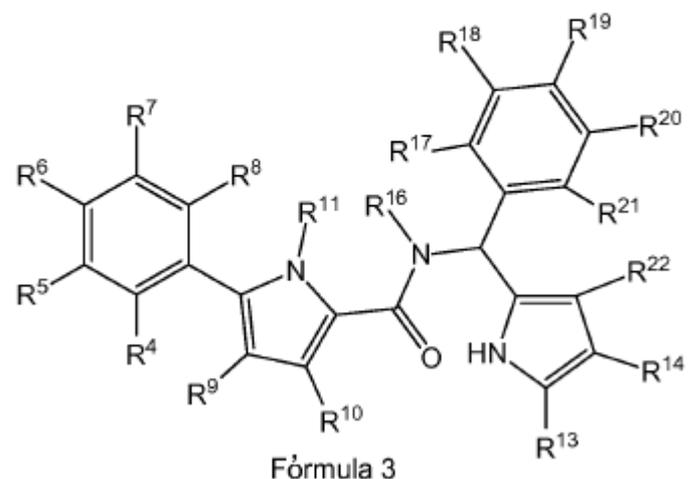
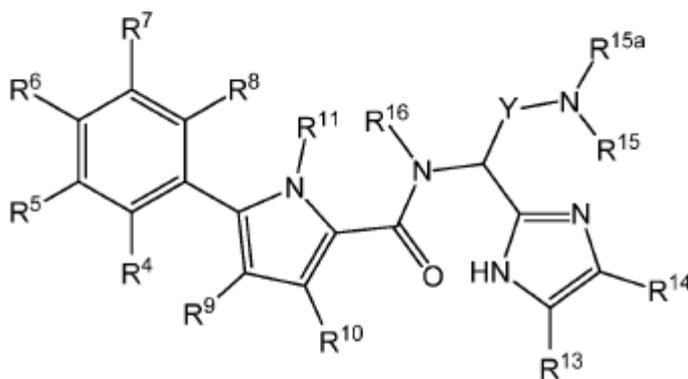
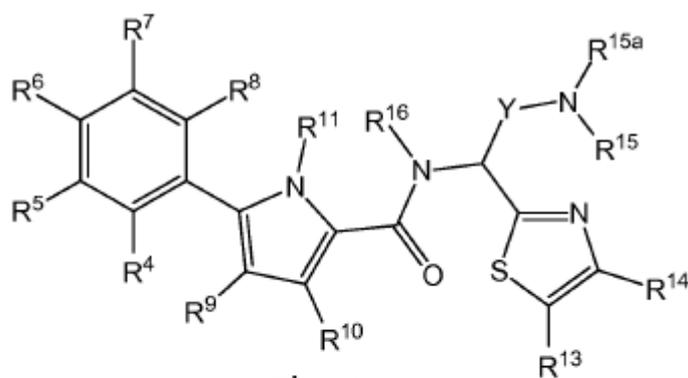
Con respecto a cualquier fórmula o representación estructural relevante en la presente memoria, tal como la fórmula A, A puede ser H, imidazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, morfolina-4-carbonilo, ((2-(metilsulfonamido)etil(carbamoylo), piperazin-1-ilcarbamoylo opcionalmente sustituido, morfolinocarbamoylo opcionalmente sustituido y/o (2-hidroxietil)carbamoylo. A puede tener cualquier sustituyente adecuado. En algunas realizaciones, algunos o todos los sustituyentes de A pueden tener: de 0 a 10 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos, en donde cada heteroátomo es independientemente: O, N, S, F, Cl, Br o I (siempre que haya al menos un átomo distinto de hidrógeno); y/o un peso molecular de 15 Da a 500 Da. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, tal como CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_3H_5 cíclico, C_4H_9 , C_4H_7 cíclico, C_5H_{11} , C_5H_9 cíclico, C_6H_{13} , C_6H_{11} cíclico, etc., que puede estar opcionalmente sustituido; alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, tal como metoxi opcionalmente sustituido, etoxi opcionalmente sustituido, etc.; halo, tal como F, Cl, Br, I; OH; CN; NO_2 ; fluoroalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 , CF_2H , C_2F_5 , etc.; un éster C_{1-10} tal como $-OCOCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-OCOC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-OCO$ -fenilo, $-CO_2$ -fenilo, etc.; una cetona C_{1-10} tal como $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-CO$ -fenilo, etc.; o una amina C_{1-10} tal como NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, etc.

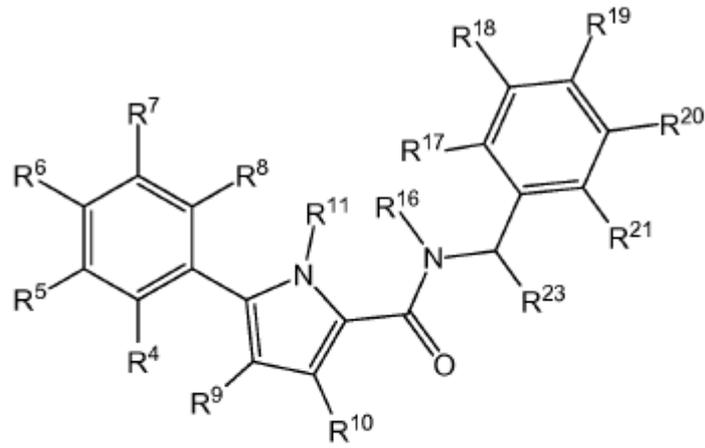
Con respecto a cualquier fórmula o representación estructural relevante en la presente memoria, tal como la fórmula A, B puede ser aminometilo opcionalmente sustituido; guanidino opcionalmente sustituido; guanidino(alquilo C_{1-3}) opcionalmente sustituido, tal como guanidinometilo opcionalmente sustituido, guanidinoetilo opcionalmente sustituido, guanidinopropilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; furanilo opcionalmente sustituido; triazolilo opcionalmente sustituido; pirazolilo opcionalmente sustituido y/o fenilmetilo opcionalmente

sustituido. B puede tener cualquier sustituyente adecuado. En algunas realizaciones, algunos o todos los sustituyentes de B pueden tener: de 0 a 10 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos, en donde cada heteroátomo es independientemente: O, N, S, F, Cl, Br o I (siempre que haya al menos un átomo que no sea hidrógeno); y/o un peso molecular de 15 Da a 500 Da. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, tal como CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₃H₅ cíclico, C₄H₉, C₄H₇ cíclico, C₅H₁₁, C₅H₉ cíclico, C₆H₁₃, C₆H₁₁ cíclico, etc., que puede estar opcionalmente sustituido; alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, tal como metoxi opcionalmente sustituido, etoxi opcionalmente sustituido, etc.; halo, tal como F, Cl, Br, I; OH; CN; NO₂; fluoroalquilo C₁₋₆, como CF₃, CF₂H, C₂F₅, etc.; un éster C₁₋₁₀ tal como -OCOCH₃, -CO₂CH₃, -OCOC₂H₅, -CO₂C₂H₅, -OCO-fenilo, -CO₂-fenilo, etc.; una cetona C₁₋₁₀ tal como -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-fenilo, etc.; o una amina C₁₋₁₀ tal como NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)C₂H₅, etc.

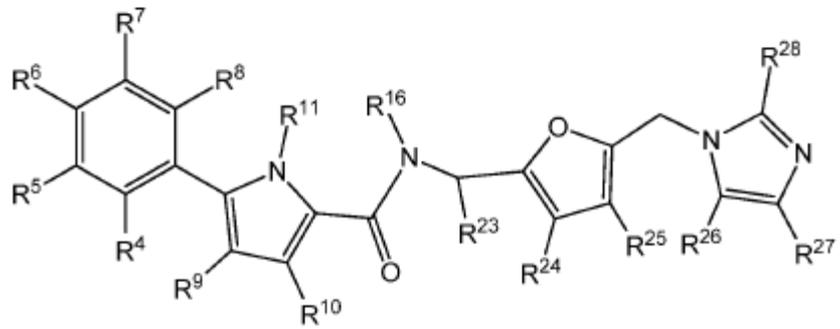
Si no se indica la estereoquímica, como en las fórmulas 1-13 y la fórmula A, un nombre o representación estructural incluye cualquier estereoisómero o cualquier mezcla de estereoisómeros.

En algunas realizaciones, la fórmula A puede describirse además mediante cualquiera de las siguientes fórmulas 1, 2, 6, 7, 12 y 13. Las fórmulas 3-5 y 8-11 son compuestos de referencia.

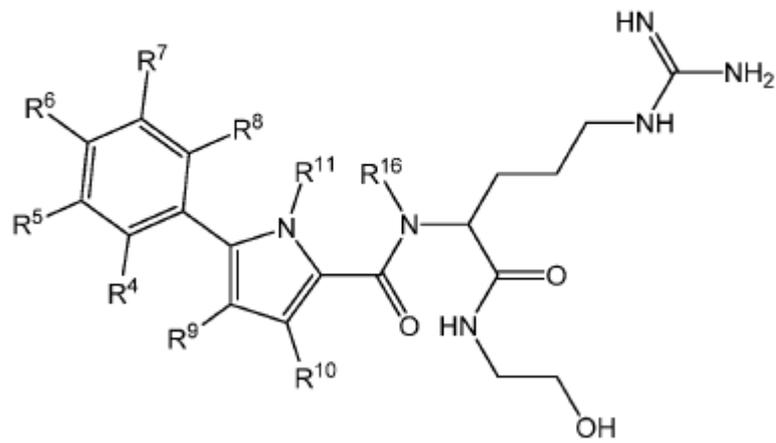




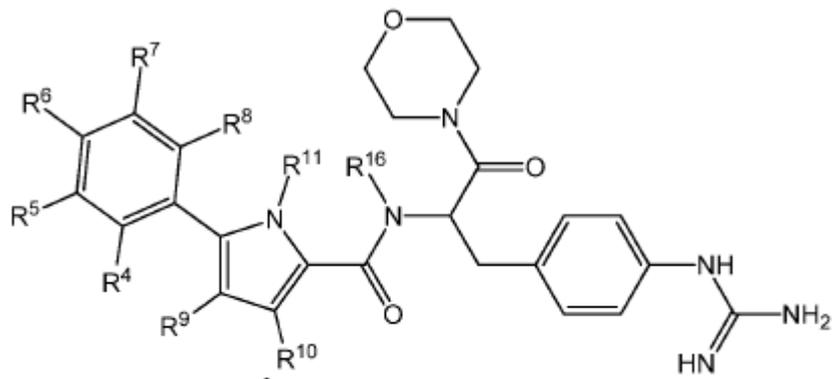
Fórmula 4



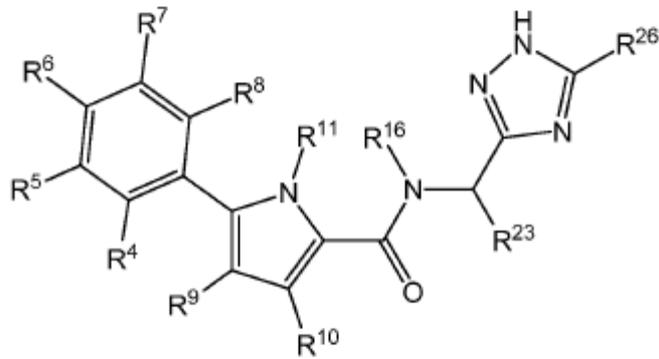
Fórmula 5



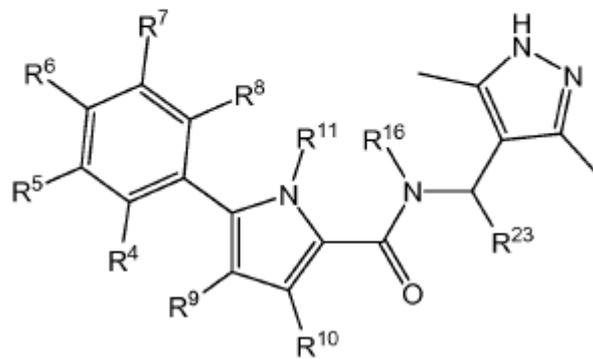
Fórmula 6



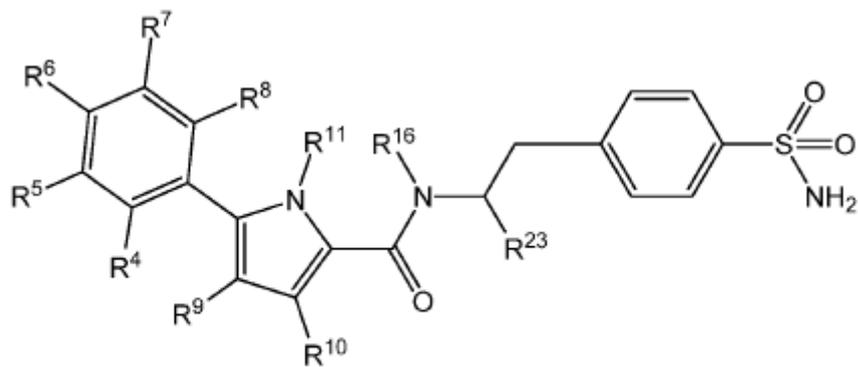
Fórmula 7



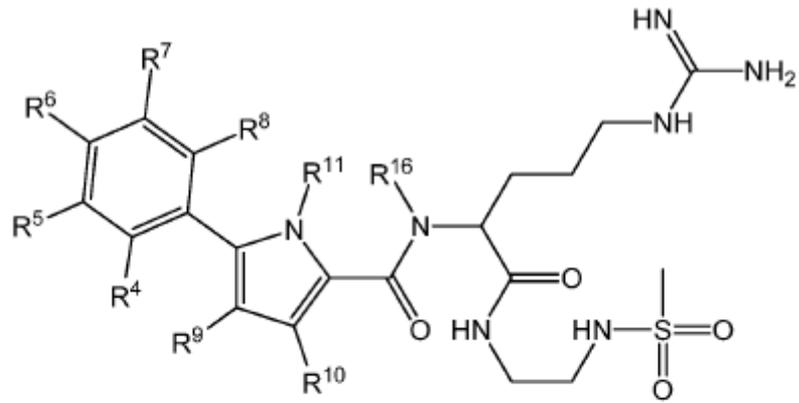
Fórmula 8



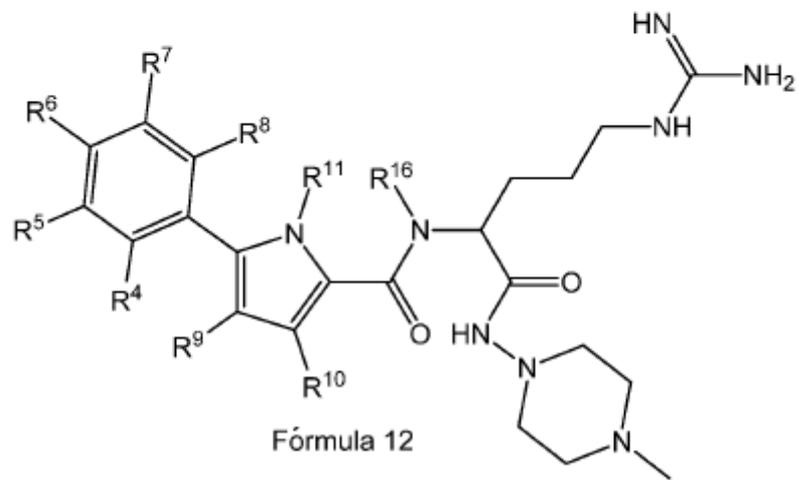
Fórmula 9



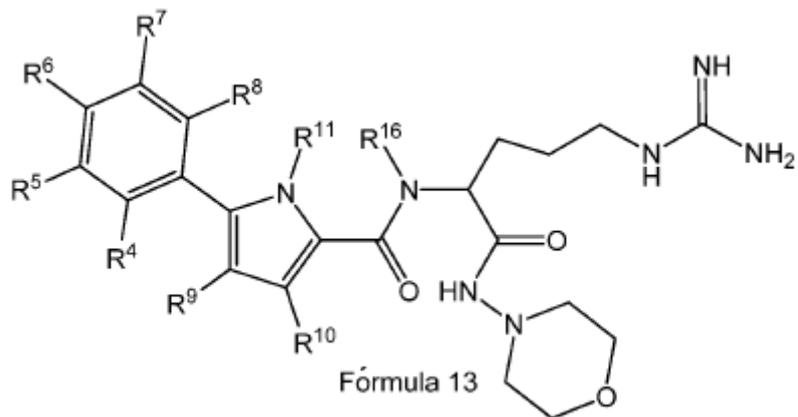
Fórmula 10



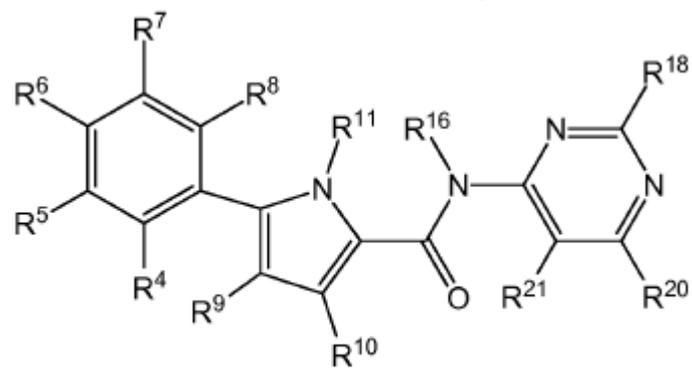
Fórmula 11



Fórmula 12



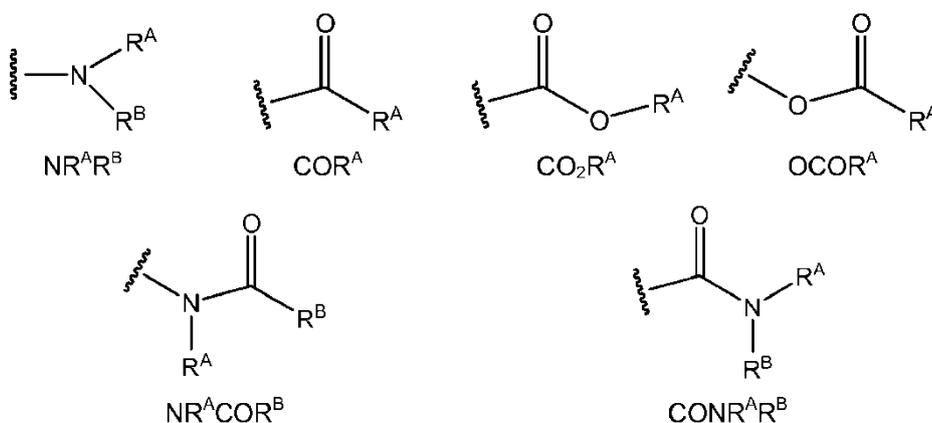
Fórmula 13



Fórmula 14

Con respecto a cualquier representación estructural relevante, tal como las fórmulas 1 y 2, en algunas realizaciones, Y es hidrocarbilo C₁₋₃, incluido alquilo C₁₋₃, tal como -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, etc. o alqueno o alquinilo C₂₋₃. En algunas realizaciones, Y es un enlace.

- 5 Con respecto a cualquier representación estructural relevante, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R^{15a}, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸, pueden ser independientemente H, un haluro o un sustituyente que tiene un peso molecular de 15 Da a 300 Da o 15 Da a 150 Da y que consta de 2 a 5 elementos químicos, en donde los elementos químicos son independientemente C, H, O, N, S, P, F, Cl, Br o I. En algunas realizaciones, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B,
 10 CONR^AR^B, etc. En algunas realizaciones, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R^{15a}, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son independientemente H; F; Cl; CN; CF₃; OH; NH₂; alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, isómeros de propilo (p. ej., n-propilo e isopropilo), ciclopropilo, isómeros de butilo, isómeros de ciclobutilo (p. ej., ciclobutilo y metilciclopropilo), isómeros de pentilo, isómeros de ciclopentilo, isómeros de hexilo, isómeros de ciclohexilo, etc. o alcoxi C₁₋₆, tal como -O-metilo, -O-etilo, isómeros de -O-propilo, -O-ciclopropilo,
 15 isómeros de -O-butilo, isómeros de -O-ciclobutilo, isómeros de -O-pentilo, isómeros de -O-ciclopentilo, isómeros de -O-hexilo, isómeros de -O-ciclohexilo, etc.



- 20 Con respecto a cualquier representación estructural relevante, cada R^A puede ser independientemente H, o alquilo C₁₋₁₂, incluido: alquilo lineal o ramificado de fórmula C_aH_{a+1}, o cicloalquilo de fórmula C_aH_{a-1}, en donde a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, tal como alquilo lineal o ramificado de fórmula: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₇H₁₅, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, etc., o cicloalquilo de fórmula: C₃H₅, C₄H₇, C₅H₉, C₆H₁₁, C₇H₁₃, C₈H₁₅, C₉H₁₇, C₁₀H₁₉, etc. En algunas realizaciones, R^A puede ser H o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^A puede ser H o alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, R^A puede ser H o CH₃. En algunas realizaciones, R^A puede ser H.
- 25 Con respecto a cualquier representación estructural relevante, cada R^B puede ser independientemente H, o alquilo C₁₋₁₂, incluido: alquilo lineal o ramificado que tiene una fórmula C_aH_{a+1}; o cicloalquilo de fórmula C_aH_a, en donde a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, tal como alquilo lineal o ramificado de fórmula: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, etc., o cicloalquilo de fórmula: C₃H₅, C₄H₇, C₅H₉, C₆H₁₁, C₇H₁₃, C₈H₁₅, C₉H₁₇, C₁₀H₁₉, etc. En algunas realizaciones, R^B puede ser H o alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, R^B puede ser H o
 30 CH₃. En algunas realizaciones, R^B puede ser H.

Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R⁴ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁴ es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

- 35 Con respecto a las fórmulas 1-13, en algunas realizaciones, R⁵ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁵ es H. En algunas realizaciones, R⁵ es F. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

- 40 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R⁶ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es H. En algunas realizaciones, R⁶ es Cl. En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

- 45 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R⁷ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es H. En algunas realizaciones, R⁷ es F. Además, para algunas realizaciones

mencionadas en este párrafo, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R⁸ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

Con respecto a las fórmulas 1-13, en algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ son H. En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ son H. En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ son H. En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son H. En algunas realizaciones, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son H.

10 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R⁹ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R⁹ es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹⁰ y R¹¹ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

15 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁰ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁰ es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R⁹ y R¹⁰ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

20 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹² es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹² es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹⁵ y R¹⁶ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

25 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹³ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es -CH₂OH. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹⁴ y R²² pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

30 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁴ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁴ es H. En algunas realizaciones, R¹⁴ es CH₃. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹³ y R²² pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

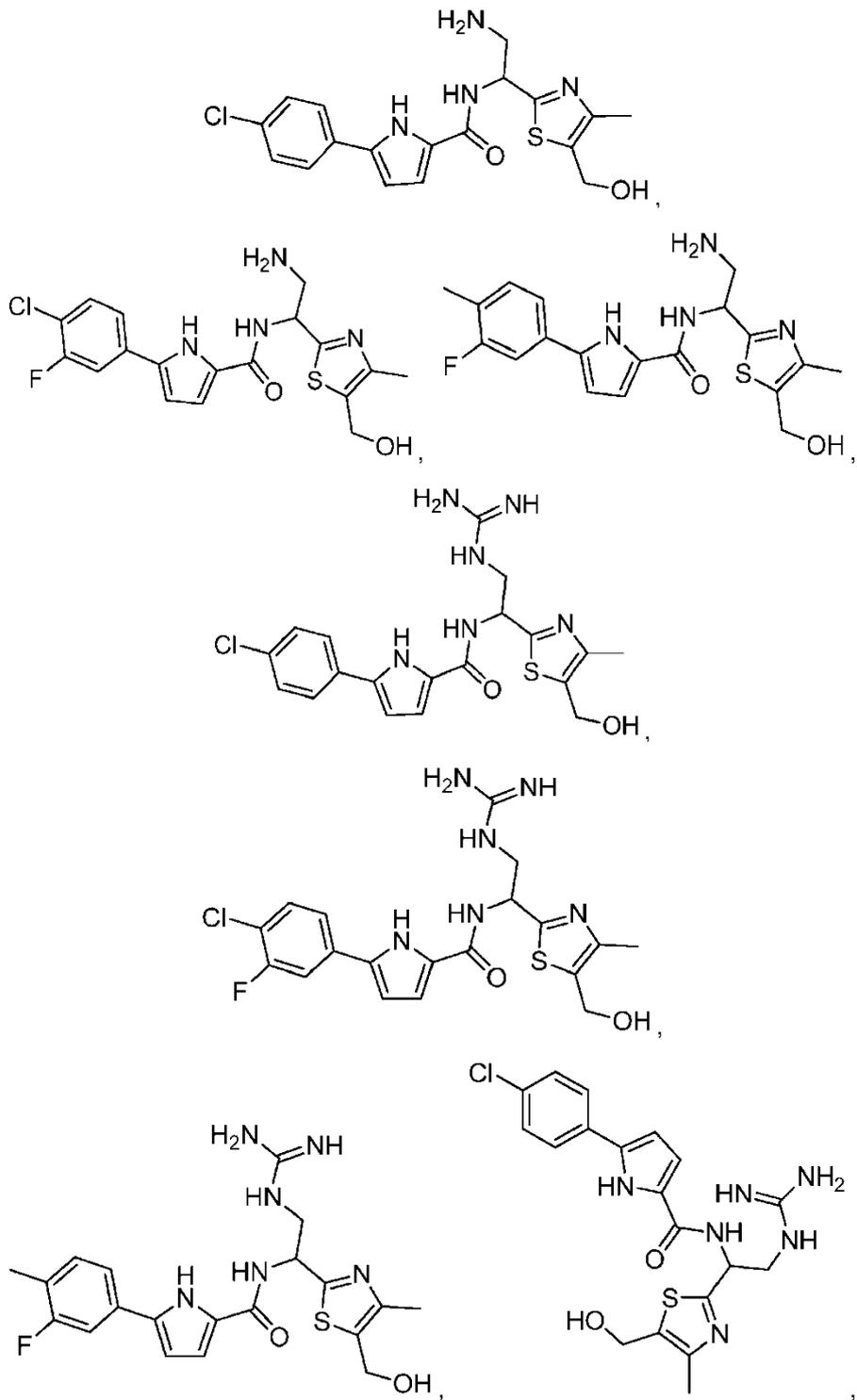
35 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁵ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁵ es H. En algunas realizaciones, R¹⁵ y R^{15a} pueden formar juntos un anillo. En algunas realizaciones, R¹⁵ es CH₃. En algunas realizaciones, R¹⁵ es acetilo. En algunas realizaciones, R¹⁵ es carbamimidoilo. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹², R^{15a} y R¹⁶ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

40 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R^{15a} es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R^{15a} es H. En algunas realizaciones, R^{15a} y R^{15a} pueden formar juntos un anillo. En algunas realizaciones, R¹⁵ es CH₃. En algunas realizaciones, R^{15a} es acetilo. En algunas realizaciones, R¹⁵ es carbamimidoilo. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

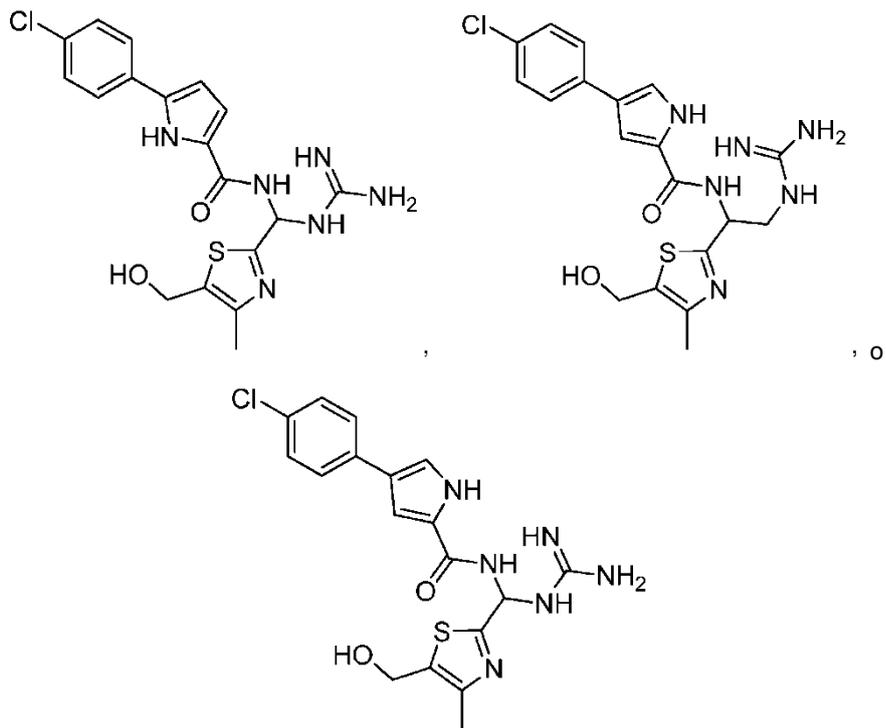
45 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁶ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁶ es H. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹², R¹⁵ y, cuando corresponda, R²³ puede ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

50 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁷ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁷ es H. En algunas realizaciones, R¹⁷ es metoxi. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ pueden ser independientemente: R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B o CONR^AR^B; o H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

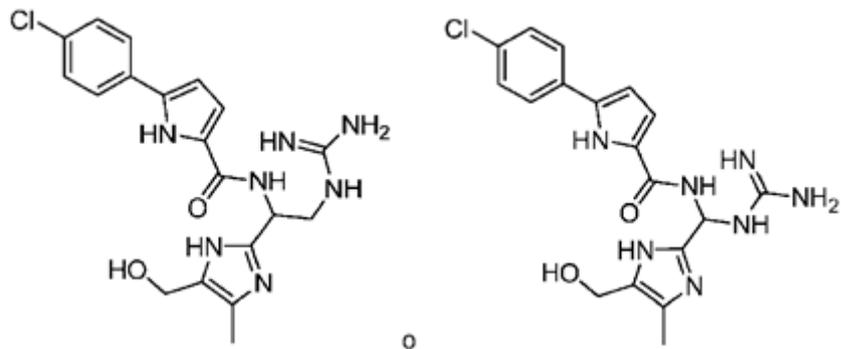
55 Con respecto a las fórmulas 1-14, en algunas realizaciones, R¹⁸ es H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH, N(C₂H₅)₂. En algunas realizaciones, R¹⁸ es H. En algunas realizaciones, R¹⁸ es guanidino. En algunas realizaciones, R¹⁸ es (dietilamino)metilo. Además, para algunas realizaciones mencionadas en este párrafo, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰ y R²¹



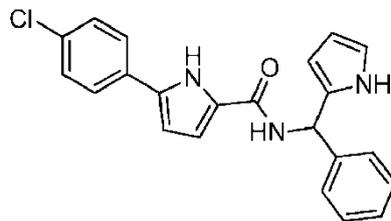
5



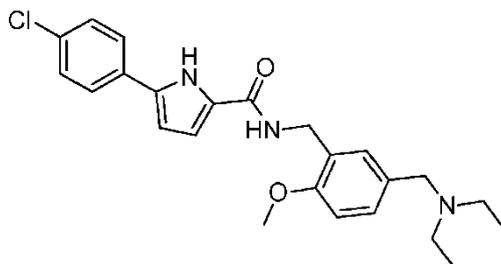
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 2 puede ser:



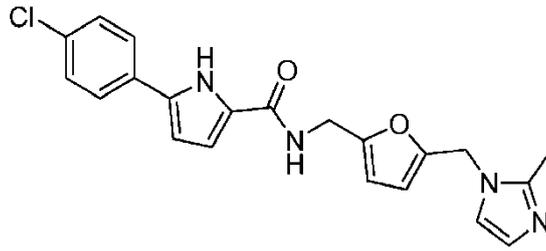
5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 3 puede ser:



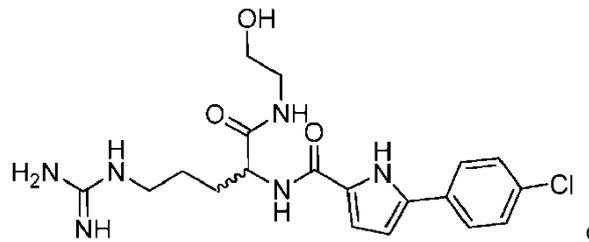
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 4 puede ser:



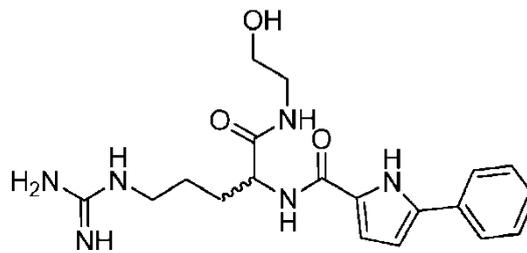
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 5 puede ser:



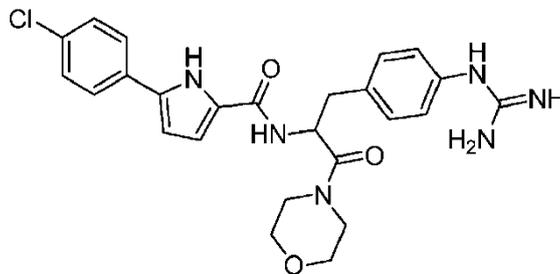
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 6 puede ser:



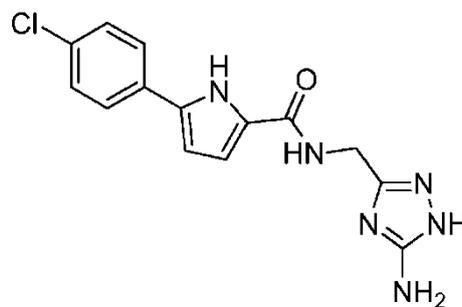
5



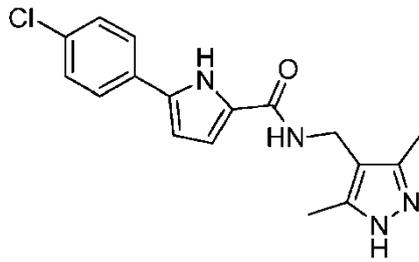
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 7 puede ser:



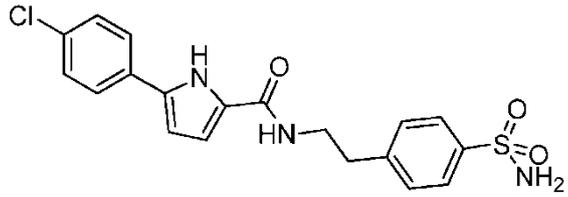
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 8 puede ser:



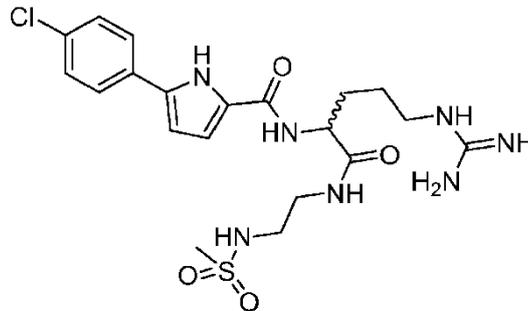
10 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 9 puede ser:



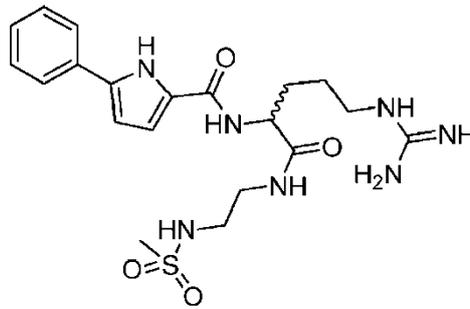
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 10 puede ser:



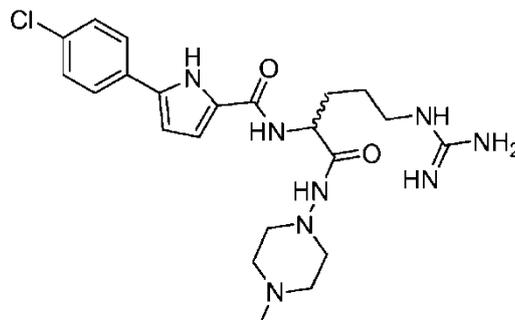
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 11 puede ser:



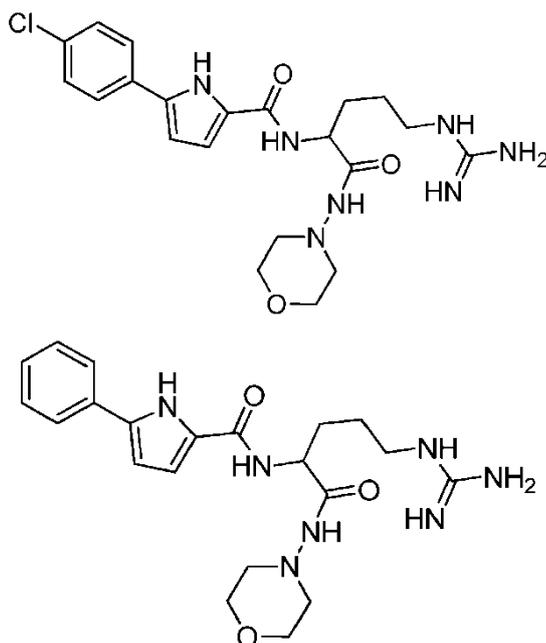
5



En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 12 puede ser:



En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula 13 puede ser:



Los compuestos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos de fórmulas A y 1-13 (en lo sucesivo denominados "compuestos del asunto" o "compuesto del asunto") pueden utilizarse como inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto del asunto puede administrarse a individuos que padecen o son sensibles a la infección por VIH-1.

Los excipientes apropiados para su uso en una composición farmacéutica que comprende un compuesto del asunto (denominada en lo sucesivo "composiciones del asunto" o "composición del asunto") pueden incluir, por ejemplo, uno o más portadores, aglutinantes, cargas, vehículos, disgregadores, tensioactivos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes espesantes o emulsionantes, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes y similares o una de sus combinaciones, según sea adecuado para una posología determinada a partir de la deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas.

Una composición del asunto puede formularse para cualquier vía de administración deseable incluida, entre otras, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, inhalatoria, transdérmica, tópica, a través de la mucosa, rectal, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, bucal e intraocular.

En algunos aspectos, las formulaciones parenterales, intradérmicas o subcutáneas pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Los vehículos, soluciones, suspensiones y disolventes aceptables pueden incluir, entre otros, agua u otro diluyente estéril; solución salina; solución de Ringer; cloruro de sodio; aceites fijos tales como mono o diglicéridos; ácidos grasos tales como ácido oleico; polietilenglicoles; glicerina; propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico; antioxidantes como el ácido ascórbico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyectables, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina; propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfato de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen, entre otros, solución salina, agua bacteriostática, CREMOPHOR EL® (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). El disolvente o medio de dispersión puede contener, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, utilizando un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso

de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención del crecimiento de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. La composición también puede incluir agentes isotónicos tales como, por ejemplo, azúcares; polialcoholes tales como manitol; sorbitol; o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede potenciarse mediante la adición de un agente que retrasa la absorción, como, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

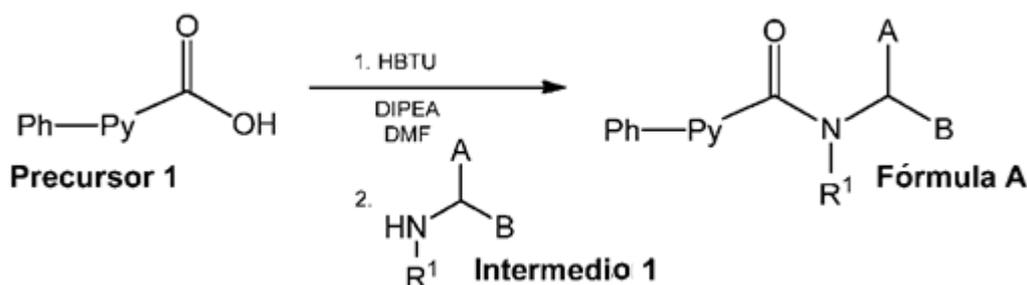
Las composiciones orales pueden incluir un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente disgregador tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un fluidificante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Además de la administración oral o inyectada, la administración general puede hacerse a través de las mucosas o de la piel. Para la administración a través de las mucosas o de la piel, se pueden usar penetrantes. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transdérmica puede incluir un agente bioactivo y puede formularse en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica. La administración a través de la mucosa se puede realizar mediante el uso de atomizadores nasales o supositorios.

Un compuesto del asunto puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz, según un régimen de administración apropiado. Según lo entendido por un experto en la materia, la cantidad exacta requerida puede variar de un sujeto a otro, dependiendo de la especie del sujeto, la edad y el estado general, la gravedad de la infección, el agente o agentes concretos y el modo de administración. Por ejemplo, se administran aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de la composición farmacéutica referida al peso corporal del sujeto, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Alternativamente, se administran aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de la composición farmacéutica referida al peso corporal del sujeto, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

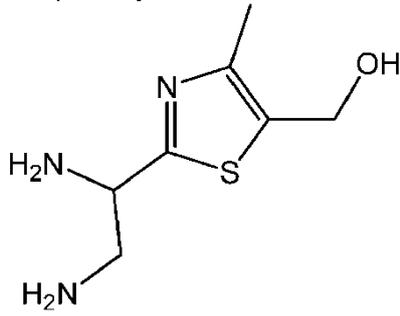
El médico adjunto puede determinar una dosis diaria total de un compuesto del asunto dentro del alcance del buen criterio médico. Un nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier paciente o sujeto dependerá de una variedad de factores incluido el trastorno en tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente o sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado; y otros factores bien conocidos en las prácticas médicas.

Aunque hay muchas maneras en las que la fórmula A puede prepararse, la fórmula A puede sintetizarse por una reacción de acoplamiento de péptido, como la siguiente, que acopla el precursor 1 con el intermedio 1 para formar la fórmula A.

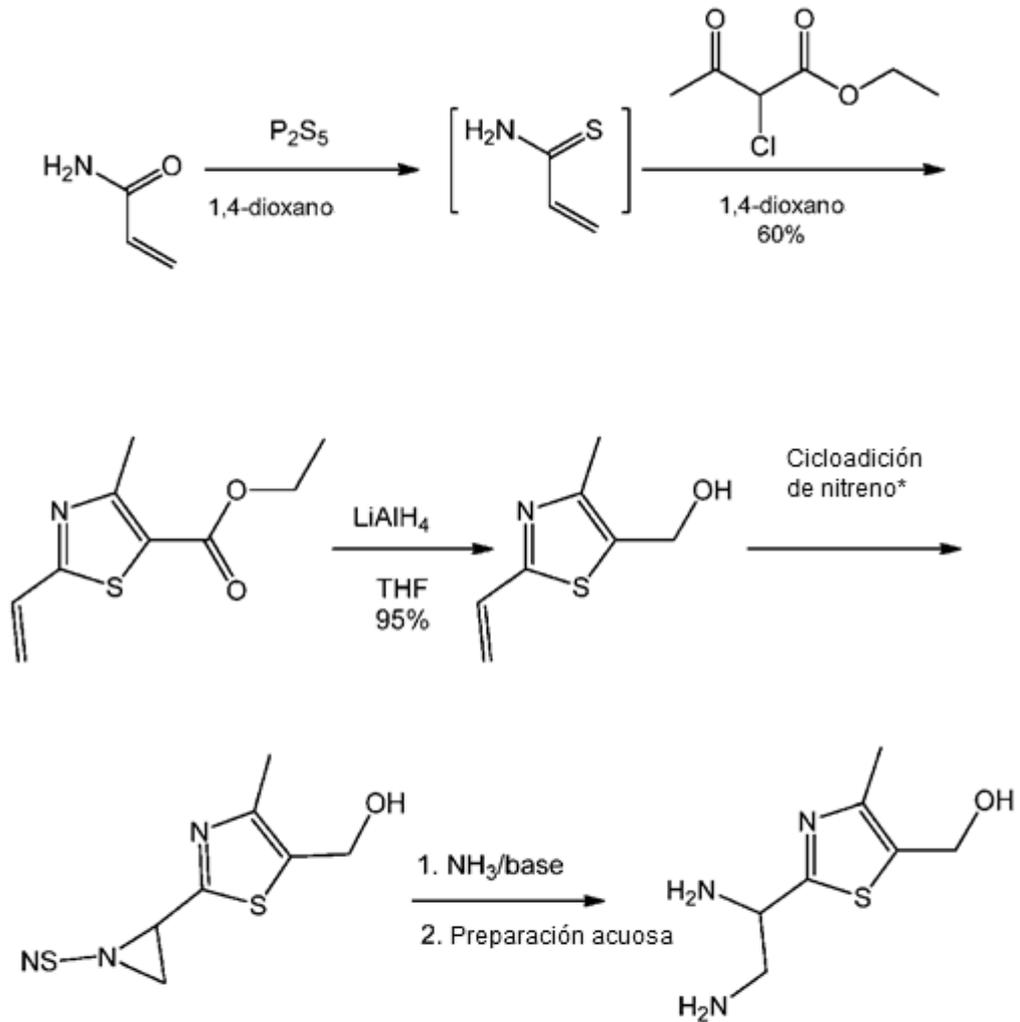


En algunas realizaciones el intermedio 1 se trata previamente con tetrafenilborato antes de que se lleve a cabo la reacción de acoplamiento peptídico para evitar el acoplamiento inintencionado de sustituyentes amino (véase la patente estadounidense 5.262.567).

Aunque hay muchas formas de preparar el Intermedio 1, el intermedio 1, que tiene una estructura



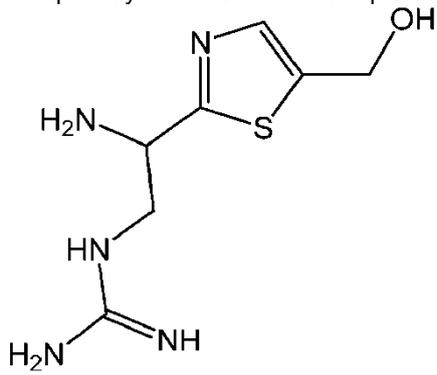
se prepara como se muestra en el esquema 1.



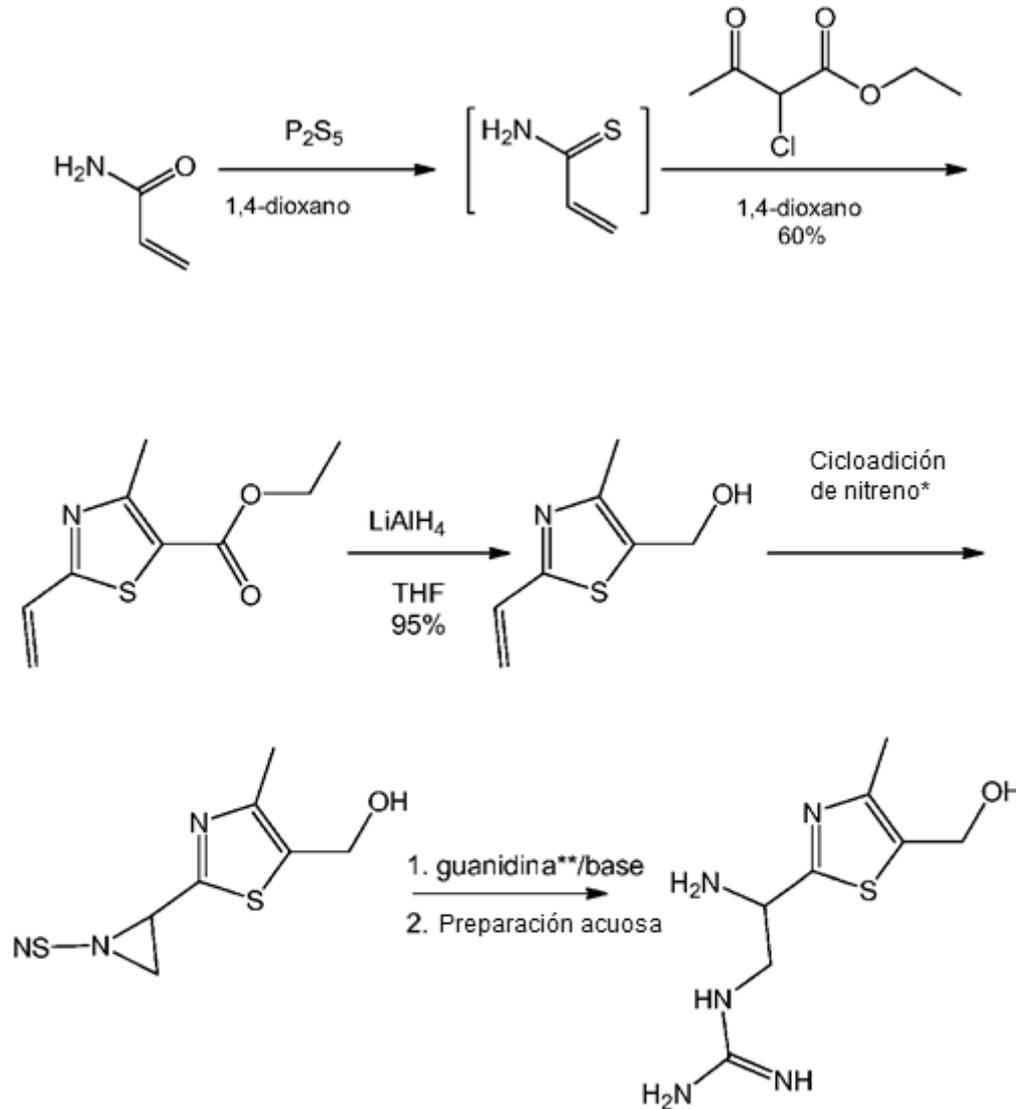
*NsNH₂
 PhI(OAc)₂
 3% Au
 MeCN, 50 C

Esquema 1

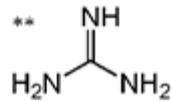
Aunque hay muchas formas en que se puede preparar el intermedio 1, el Intermedio 1, que tiene una estructura



puede prepararse como se muestra en el esquema 2.

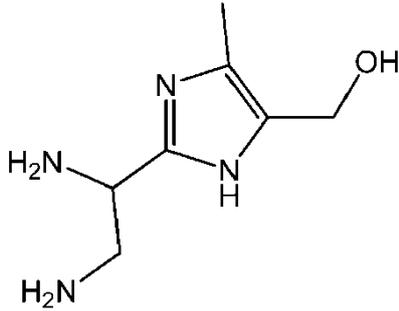


*NsNH₂
PhI(OAc)₂
3% Au
MeCN, 50 C

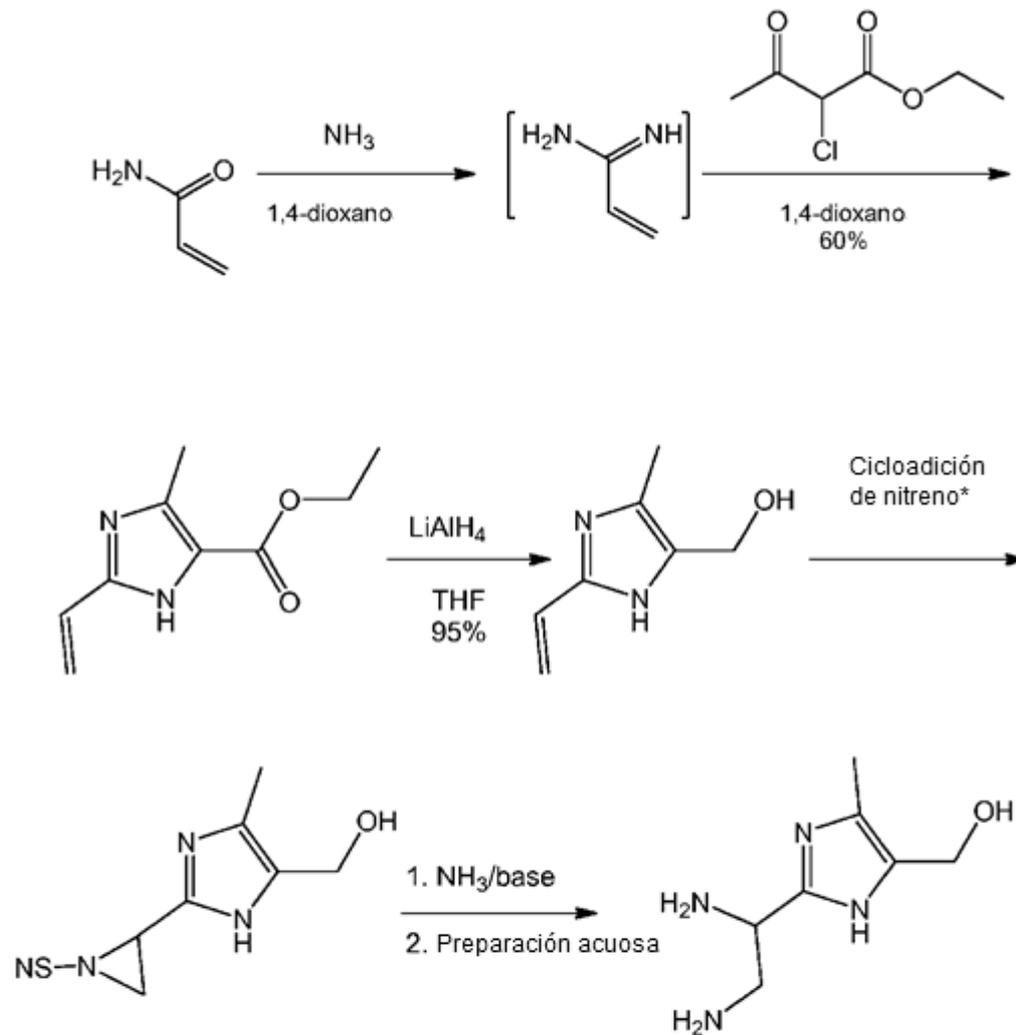


Esquema 2

Aunque hay muchas maneras en que se puede preparar el Intermedio 1, el intermedio 1, que tiene una estructura



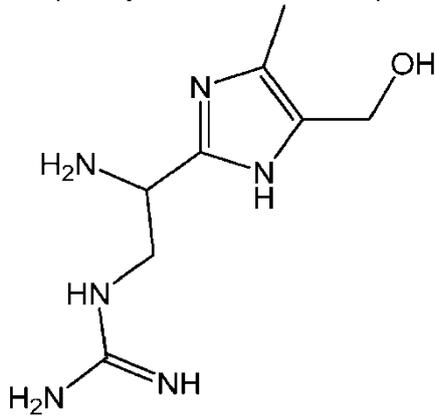
se puede preparar como se muestra en el esquema 3.



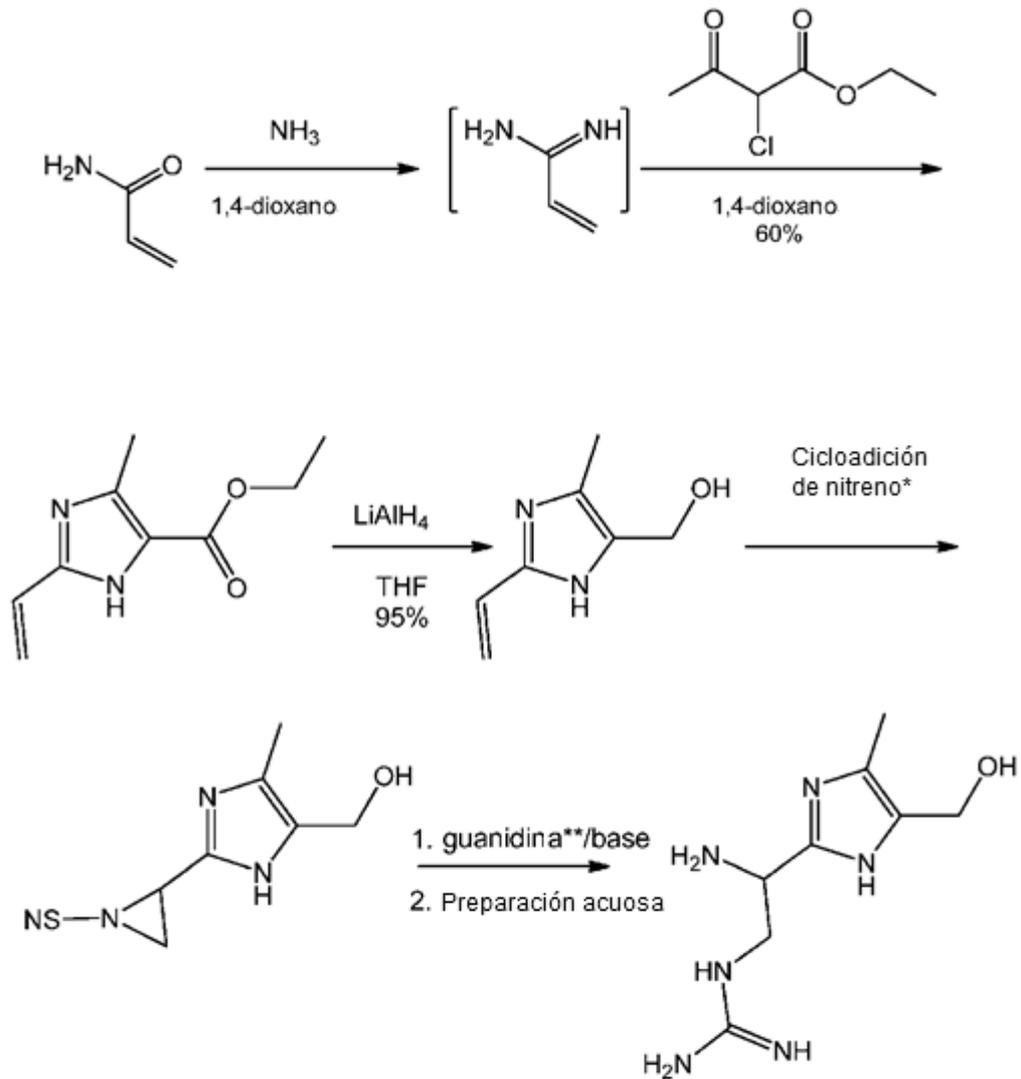
*NsNH₂
 PhI(OAc)₂
 3% Au
 MeCN, 50 C

Esquema 3

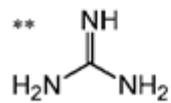
Aunque hay muchas formas en que se puede preparar el Intermedio 1, el intermedio 1, que tiene la estructura



puede prepararse como se muestra en el esquema 4.



*NsNH₂
PhI(OAc)₂
3% Au
MeCN, 50 C

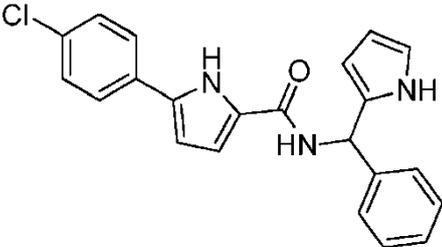
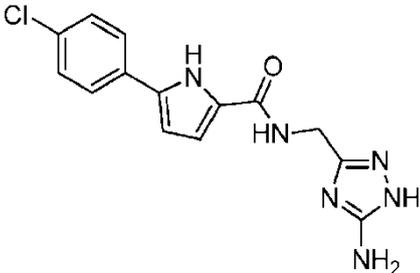
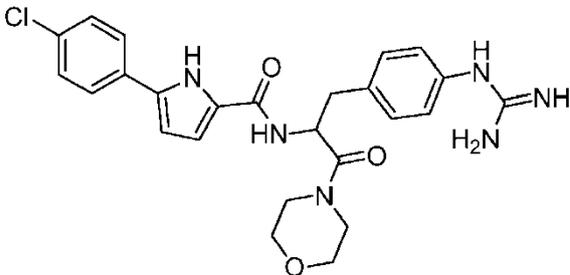


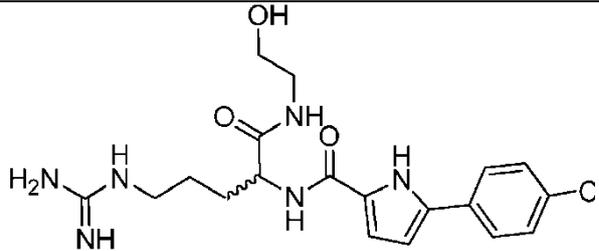
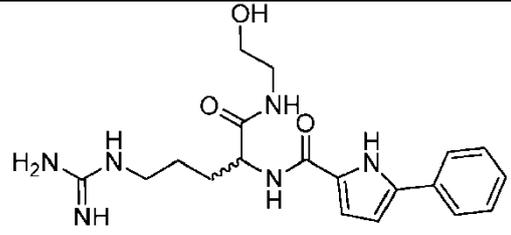
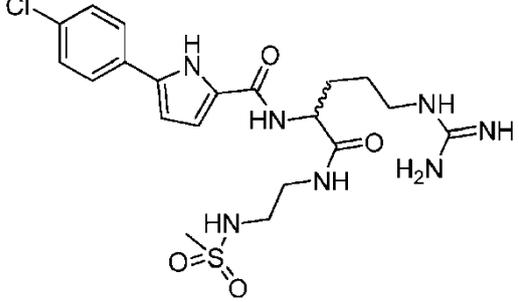
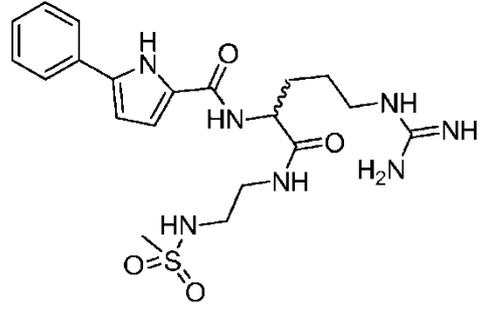
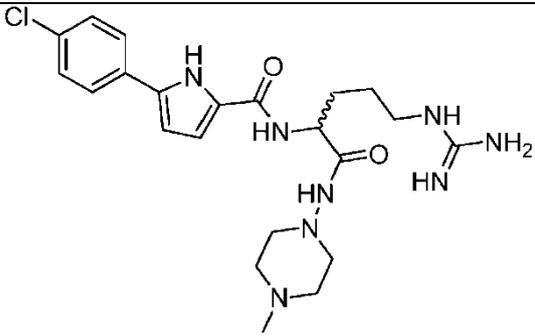
Esquema 4

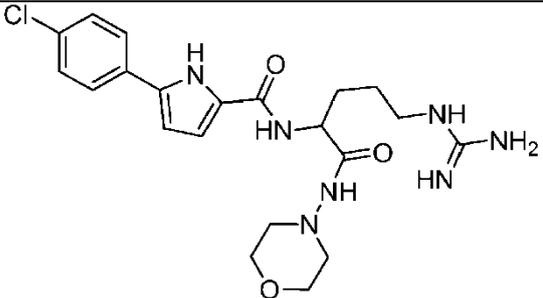
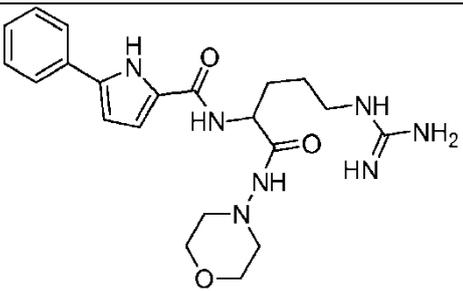
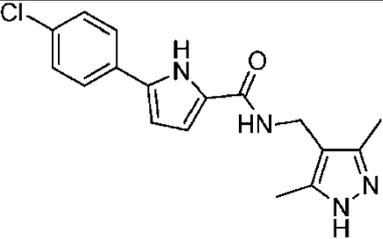
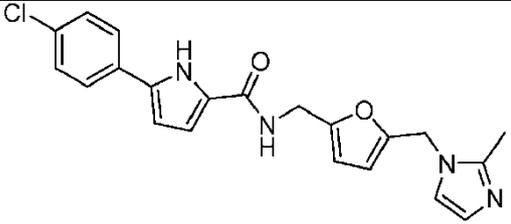
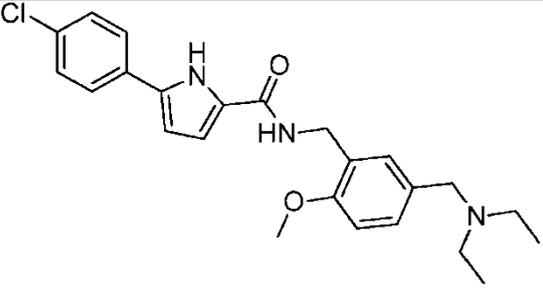
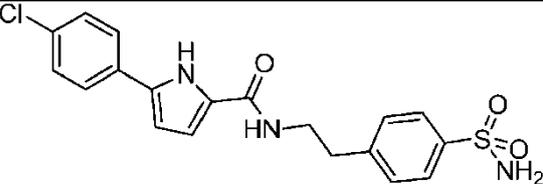
Ejemplos

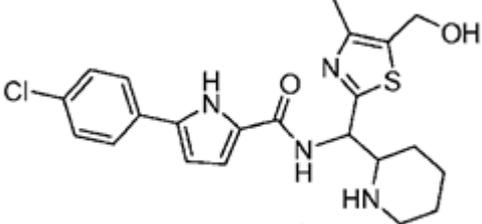
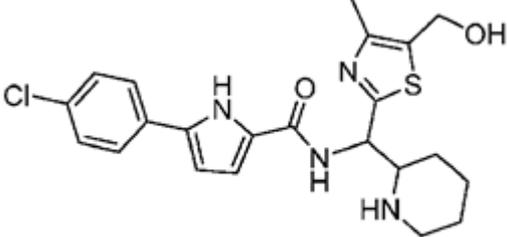
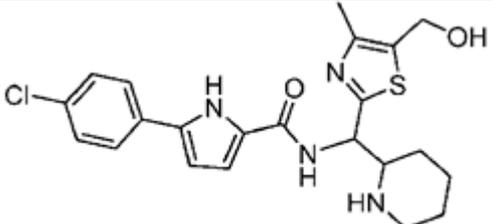
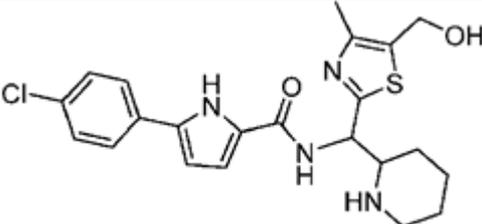
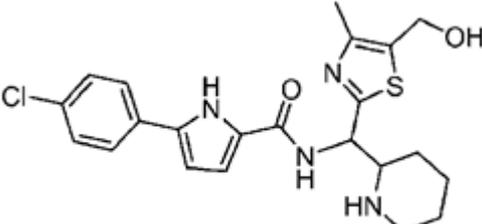
Ensayo de infección monocíclico en células TZM-bl. La actividad inhibitora de los compuestos de prueba se midió en virus seudotipados VIH-1 que expresan VIH-1 HXB-2 ENV o ENV del panel del subtipo de referencia patrón A, A/D, A2/D, A/E, A/G, B, C y D. Los seudovirus se obtuvieron transfectando células HEK 293T con una mezcla de un plásmido pSG3Δenv provírico del eje central sin Env y un ADN del vector de expresión Env. En resumen, se añadieron 100 µl de células TZM-bl a 1×10^5 células/ml a los pocillos de una placa de cultivo hístico de 96 pocillos y se cultivaron a 37°C durante la noche. Se mezclaron 50 µl de un compuesto de prueba a concentraciones escalonadas con 50 µl del seudovirus VIH-1 a aproximadamente 100 TCID₅₀. Después de la incubación a 37°C durante 30 minutos, la mezcla se añadió a las células y se incubó a 37°C durante 3 días. Las células se lavaron 2 veces con PBS y se lisaron con 50 µl de reactivo de lisis de cultivo celular. Se transfirieron 20 µl de lisados a una placa blanca de 96 pocillos y se mezclaron con 100 µl de reactivo de ensayo de luciferasa. Se midió inmediatamente la actividad de luciferasa con un lector Tecan infinite M1000 y el porcentaje de inhibición por parte de los compuestos y la se calcularon los valores de CI₅₀ utilizando el programa informático GraphPad Prism, (véanse las tablas 1 y 2). Los compuestos 1, 2, 11-38 y 75 mencionados en la presente memoria son compuestos de referencia.

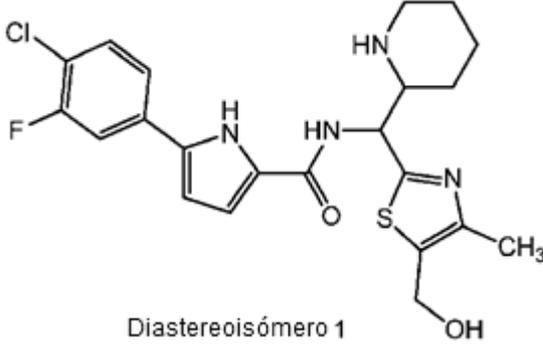
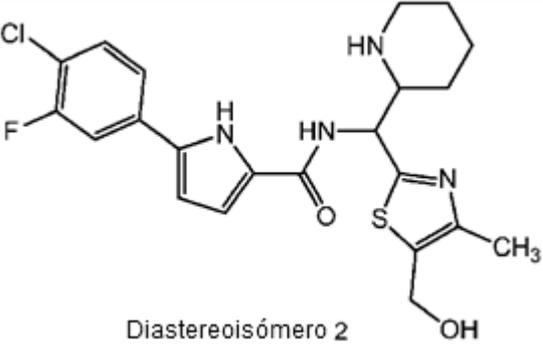
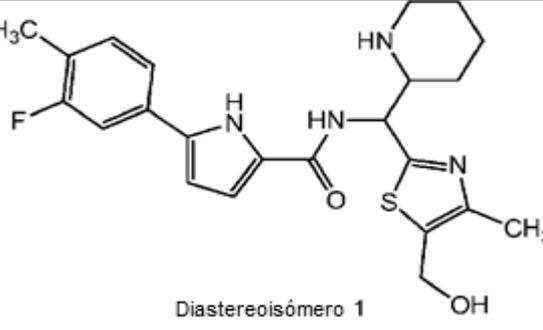
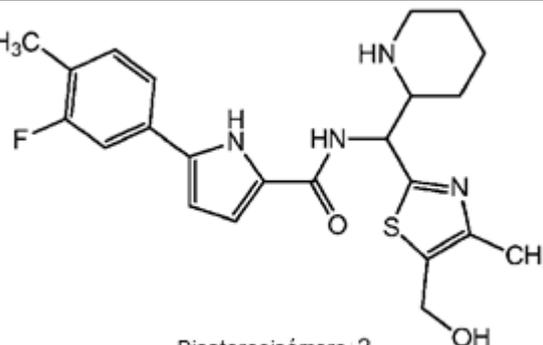
Tabla 1. Actividad antivirica de moléculas pequeñas en un ensayo monocíclico, células TZM-bl infectadas con seudovirus VIH-1 seudotipado con HXB2 Env.

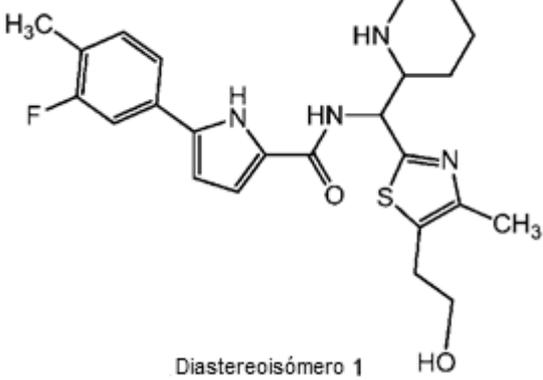
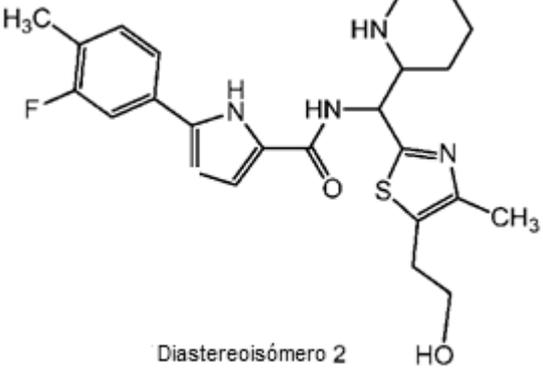
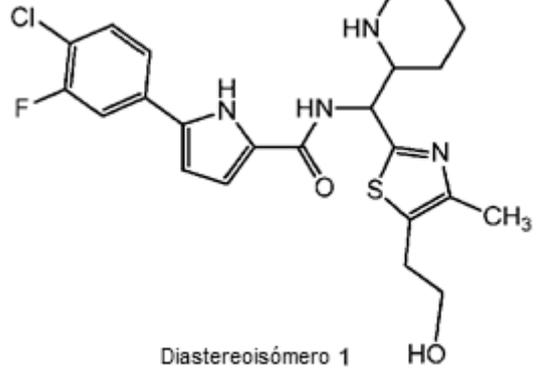
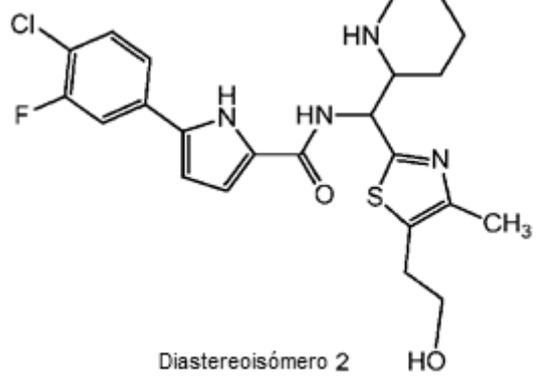
Número de compuesto	Estructura	TZM-bl	
		CI ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)
1		16,4±1,5	>53
2		>63	>63
3		>36	>36

4		>44	>44
5		>47	>47
6		>37	>37
7		>43	>43
8		>42	>42

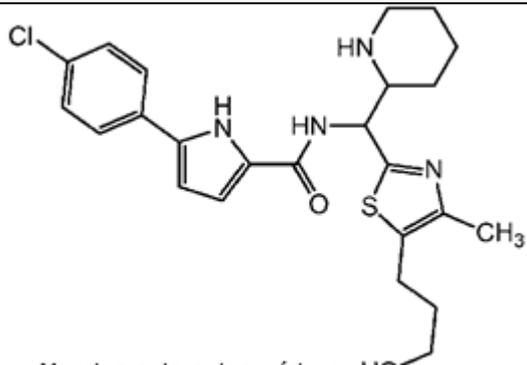
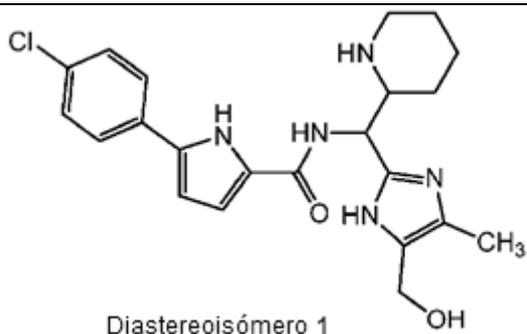
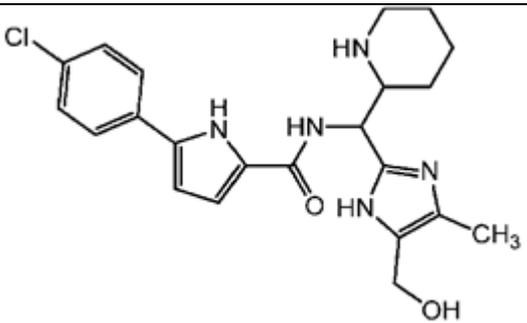
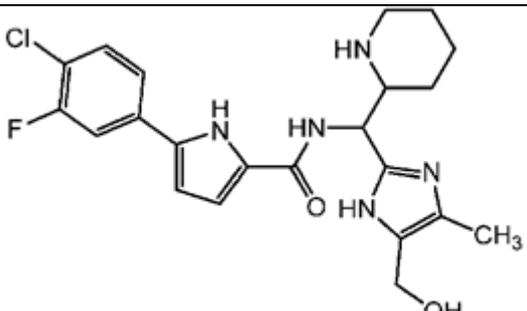
9		>40	>40
10		>43	>43
11		~60	~60
12		14,1±1,3	22±0,4
13		4,3±0,1	14,2±1
14		>50	>50

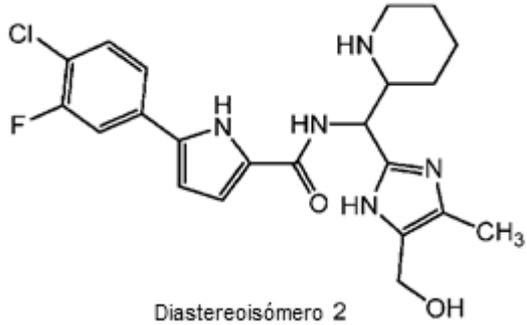
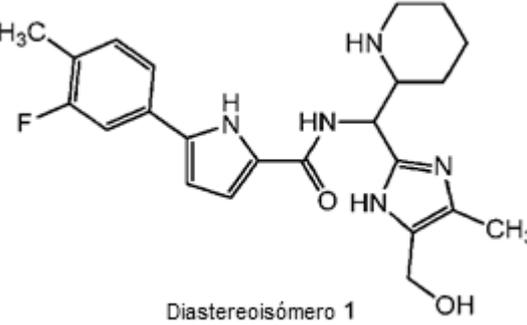
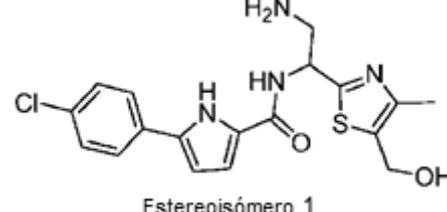
15	 <p>mezclas diastereoisoméricas</p>	$2,5 \pm 0,2$	~28
16	 <p>Estereoisómero 1</p>	$3,2 \pm 0,3$	~30
17	 <p>Estereoisómero 2</p>	$2,2 \pm 0,2$	~24
18	 <p>Estereoisómero 3</p>	$3,0 \pm 0,1$	~28
19	 <p>Estereoisómero 4</p>	$0,99 \pm 0,13$	~24

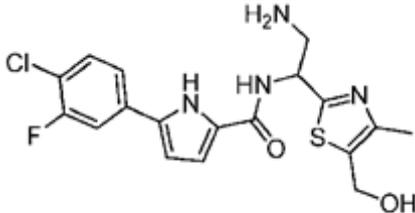
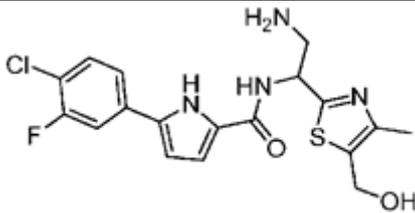
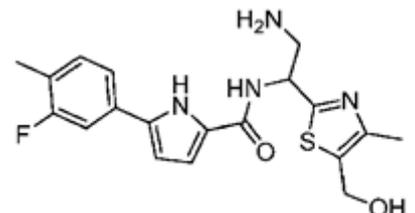
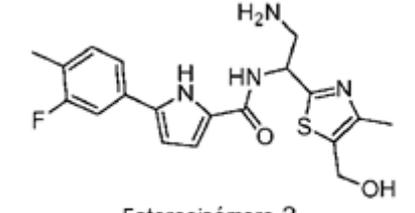
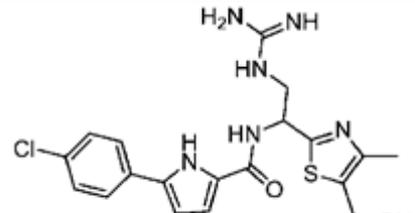
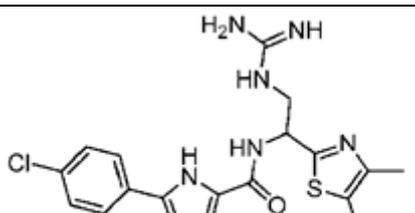
<p>20</p>	 <p>Diastereoisómero 1</p>	<p>3±0,4</p>	<p>15,2±0,2</p>
<p>21</p>	 <p>Diastereoisómero 2</p>	<p>3,2±0,5</p>	<p>17,4±1,6</p>
<p>22</p>	 <p>Diastereoisómero 1</p>	<p>2,7±0,2</p>	<p>≥36</p>
<p>23</p>	 <p>Diastereoisómero 2</p>	<p>3,8±0,3</p>	<p>≥36</p>

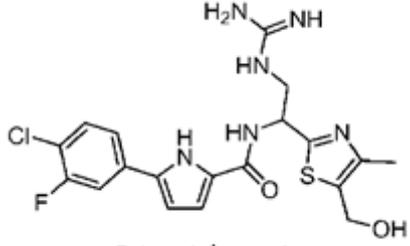
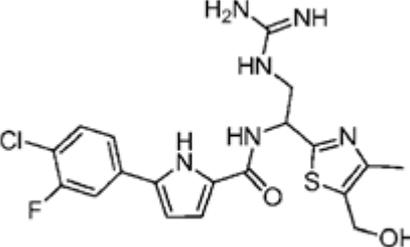
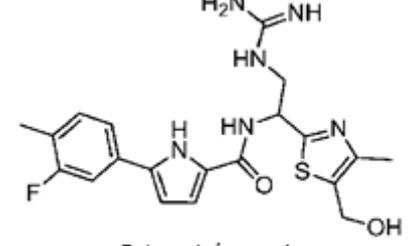
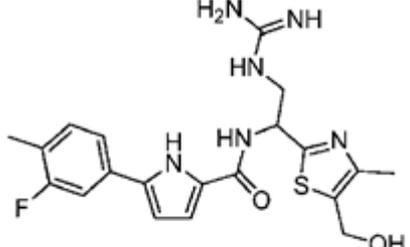
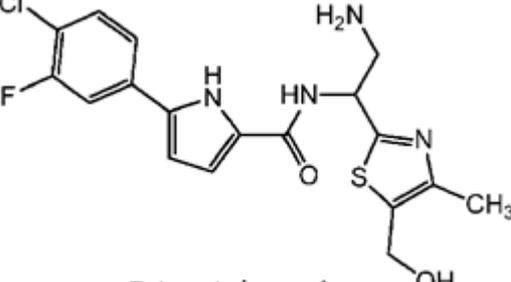
24	 <p>Chemical structure of Diastereoisómero 1: A thiazole ring substituted with a methyl group (CH₃) at position 4 and a propyl-1-yn-3-ol group (-CH₂CH₂CH₂OH) at position 5. The thiazole ring is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is also bonded to a piperidine ring and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is further attached to a pyrazole ring, which is substituted with a 3-fluoro-4-methylphenyl group (-C₆H₃(F)(CH₃)).</p> <p>Diastereoisómero 1</p>	10,6±0,1	28,8±1
25	 <p>Chemical structure of Diastereoisómero 2: A thiazole ring substituted with a methyl group (CH₃) at position 4 and a propyl-1-yn-3-ol group (-CH₂CH₂CH₂OH) at position 5. The thiazole ring is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is also bonded to a piperidine ring and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is further attached to a pyrazole ring, which is substituted with a 3-fluoro-4-methylphenyl group (-C₆H₃(F)(CH₃)).</p> <p>Diastereoisómero 2</p>	6,3±0,3	15,3±0,2
26	 <p>Chemical structure of Diastereoisómero 1: A thiazole ring substituted with a methyl group (CH₃) at position 4 and a propyl-1-yn-3-ol group (-CH₂CH₂CH₂OH) at position 5. The thiazole ring is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is also bonded to a piperidine ring and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is further attached to a pyrazole ring, which is substituted with a 3-chloro-4-fluorophenyl group (-C₆H₃(Cl)(F)).</p> <p>Diastereoisómero 1</p>	7,5±0,2	16,1±0,2
27	 <p>Chemical structure of Diastereoisómero 2: A thiazole ring substituted with a methyl group (CH₃) at position 4 and a propyl-1-yn-3-ol group (-CH₂CH₂CH₂OH) at position 5. The thiazole ring is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is also bonded to a piperidine ring and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is further attached to a pyrazole ring, which is substituted with a 3-chloro-4-fluorophenyl group (-C₆H₃(Cl)(F)).</p> <p>Diastereoisómero 2</p>	8±0,1	15,1±0,2

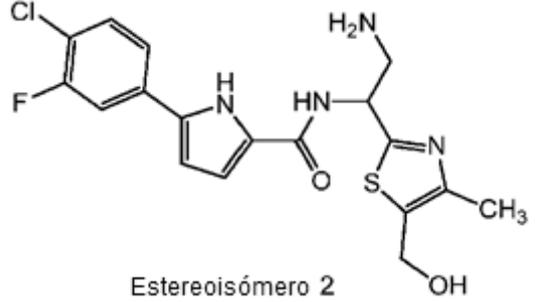
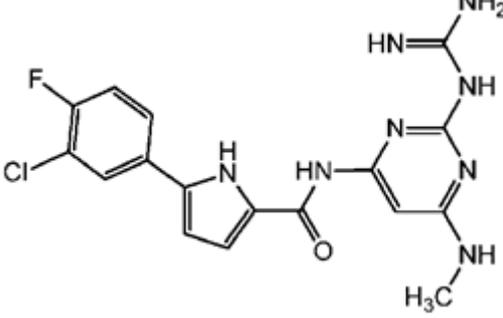
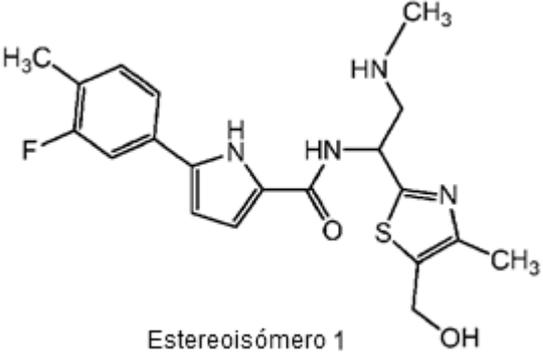
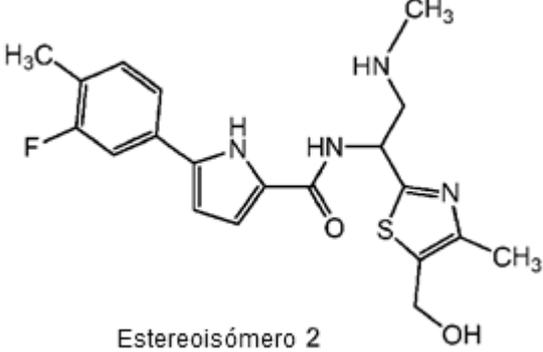
28	<p>Diastereoisómero 1</p>	8,9±0,2	17,3±0,1
29	<p>Diastereoisómero 2</p>	5,9±0,2	15,4±0,3
30	<p>Diastereoisómero 1</p>	11,2±0,7	17±0,7
31	<p>Diastereoisómero 1</p>	5,1±0,7	8,2±0,3

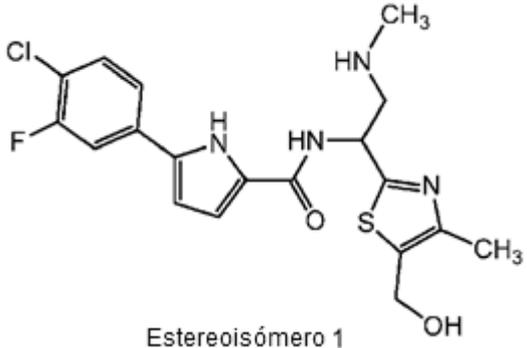
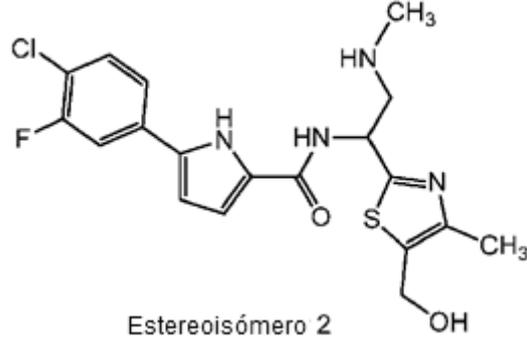
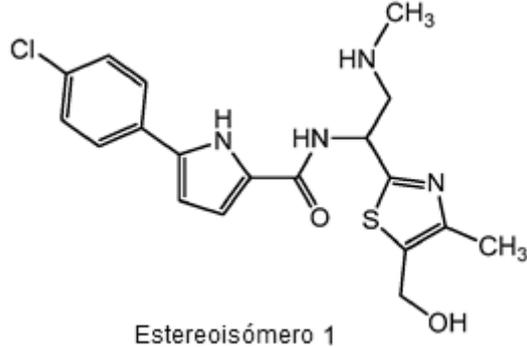
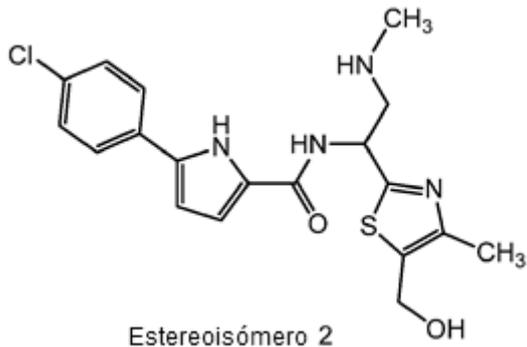
32	 <p>Mezclas estereoisoméricas HO</p>	7,6±0,8	13,7±1
33	 <p>Diastereoisómero 1</p>	14±0,1	28±0,5
34	 <p>Diastereoisómero 2</p>	16±0,1	34±0,1
35	 <p>Diastereoisómero 1</p>	9±0,2	25±0,5

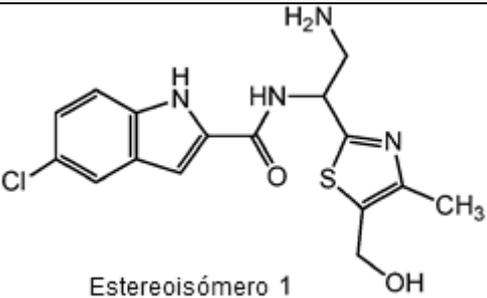
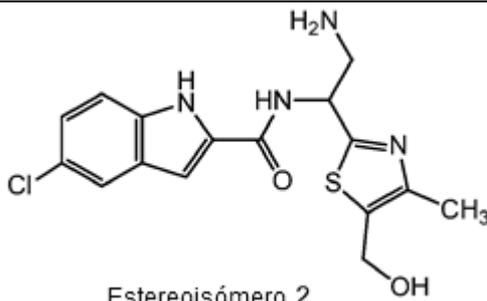
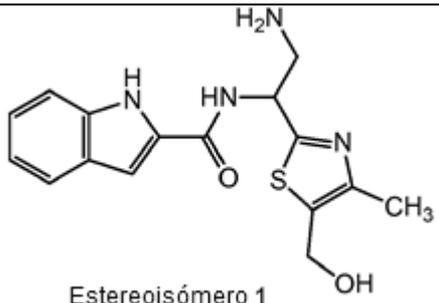
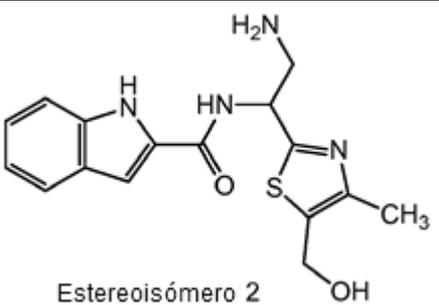
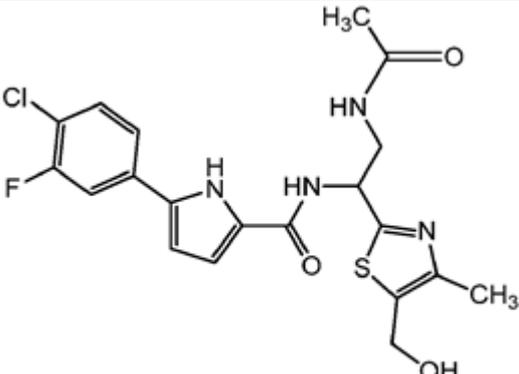
36	 <p>Diastereoisómero 2</p>	16,2±0,2	31,5±0,2
37	 <p>Diastereoisómero 1</p>	9,6±0,1	30±0,3
38	 <p>Diastereoisómero 2</p>	17±0,2	34±0,2
39	 <p>Estereoisómero 1</p>	2,1±0,2	≥34
40	 <p>Estereoisómero 2</p>	6,5±1,6	~40

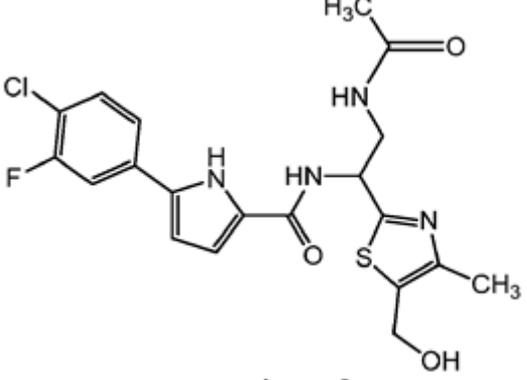
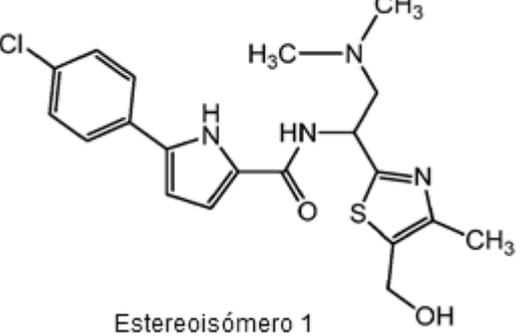
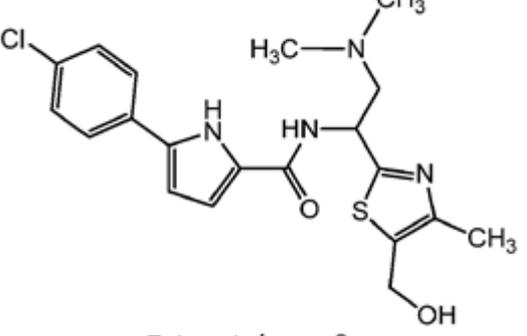
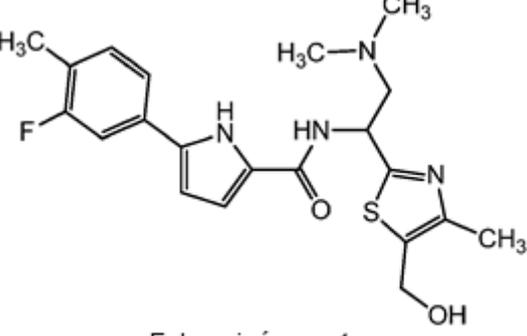
41	 <p>Estereoisómero 1</p>	0,59±0,06	≥33
42	 <p>Estereoisómero 2</p>	0,68±0,03	≥33
43	 <p>Estereoisómero 1</p>	1,7±0,4	≥34
44	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,1 ±0,1	≥34
45	 <p>Estereoisómero 1</p>	>37	>37
46	 <p>Estereoisómero 2</p>	≥20	>37

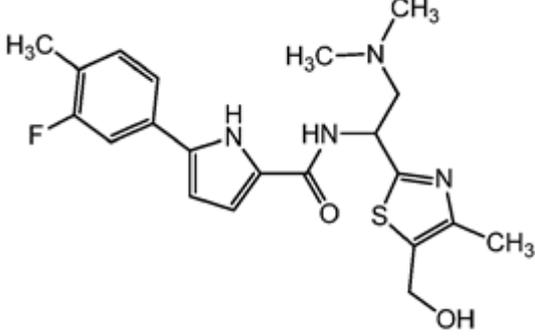
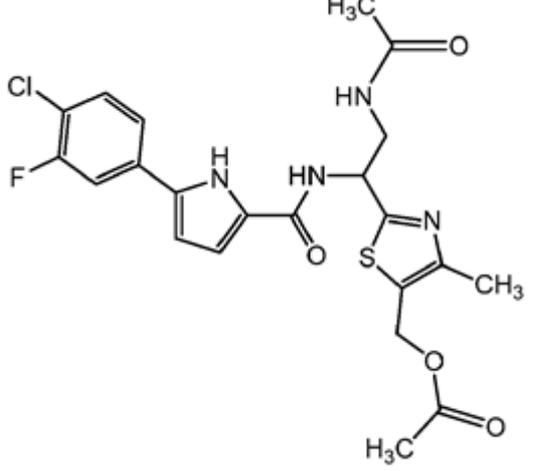
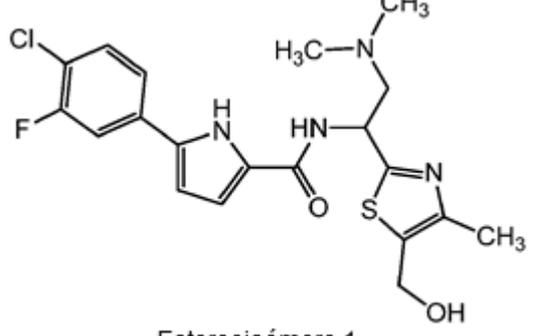
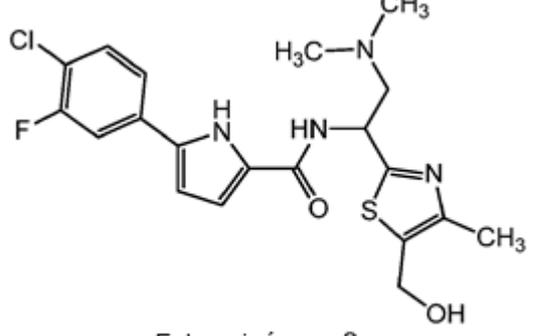
<p>47</p>	 <p>Estereoisómero 1</p>	<p>≥20</p>	<p>>36</p>
<p>48</p>	 <p>Estereoisómero 2</p>	<p>>27</p>	<p>>36</p>
<p>49</p>	 <p>Estereoisómero 1</p>	<p>>28</p>	<p>>37</p>
<p>50</p>	 <p>Estereoisómero 2</p>	<p>>20</p>	<p>>37</p>
<p>51</p>	 <p>Estereoisómero 1</p>	<p>1,4±0,5</p>	<p>~28</p>

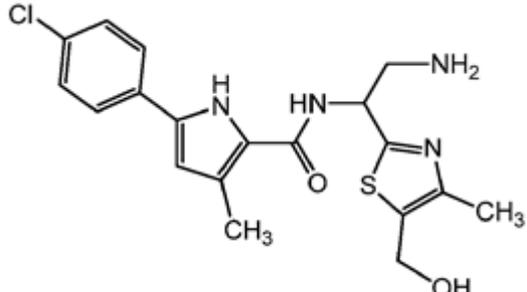
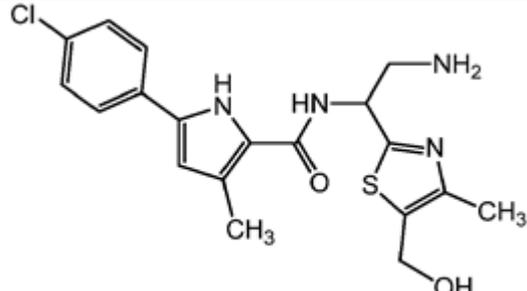
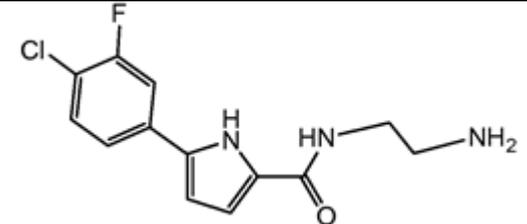
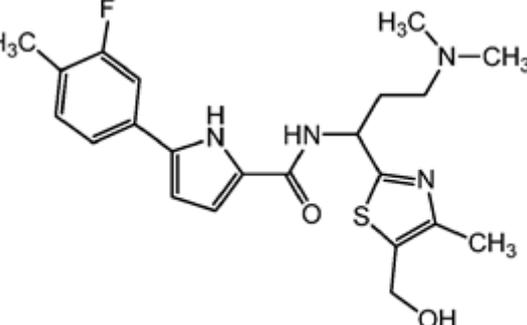
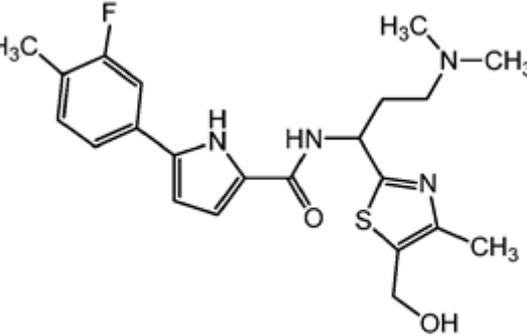
52	 <p>Estereoisómero 2</p>	0,89±0,1	50,5±1,3
53		>36	≥36
54	 <p>Estereoisómero 1</p>	1,6±0,6	~20
55	 <p>Estereoisómero 2</p>	2,1±0,9	~40

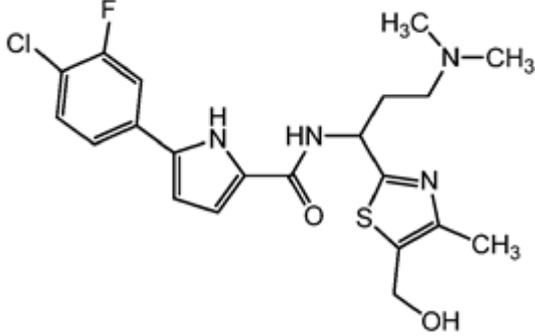
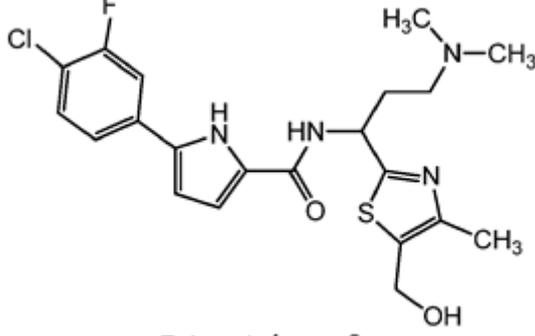
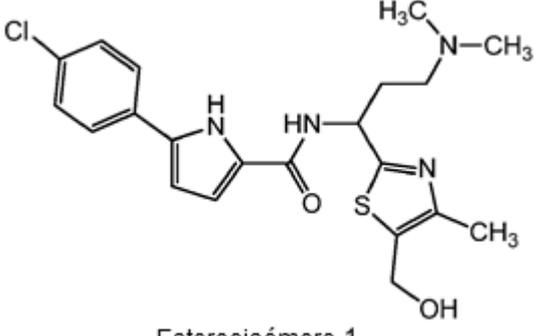
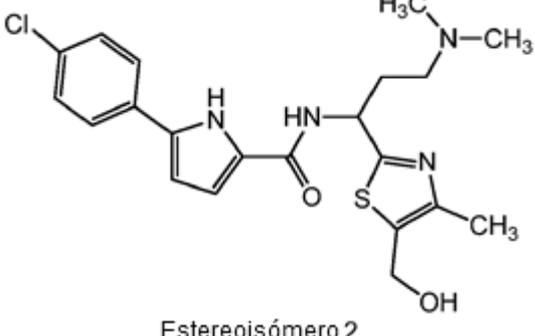
56	 <p>Estereoisómero 1</p>	~0,6	~20
57	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,6±0,6	~21
58	 <p>Estereoisómero 1</p>	3,4±0,6	~22
59	 <p>Estereoisómero 2</p>	3,3±0,5	~37

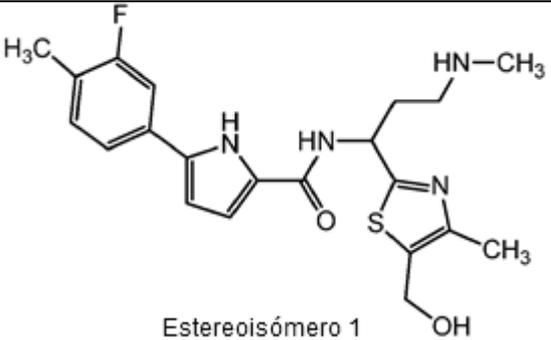
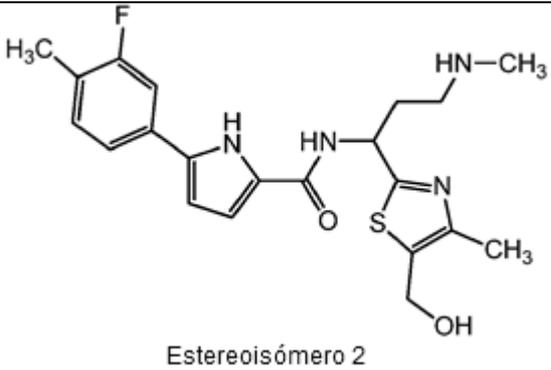
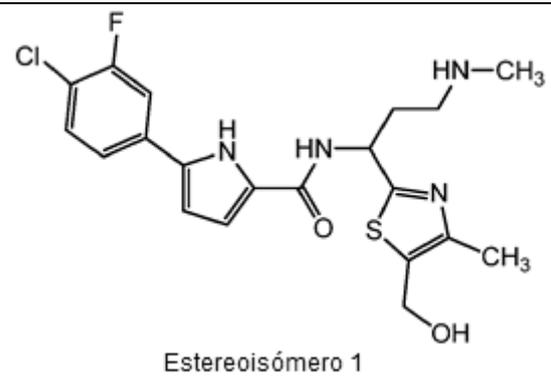
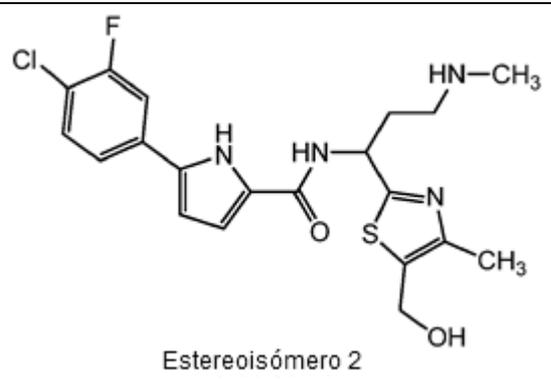
60	 <p>Estereoisómero 1</p>	>40	~47
61	 <p>Estereoisómero 2</p>	~50	>55
62	 <p>Estereoisómero 1</p>	>60	>60
63	 <p>Estereoisómero 2</p>	>60	>60
64	 <p>Estereoisómero 1</p>	~40	>44

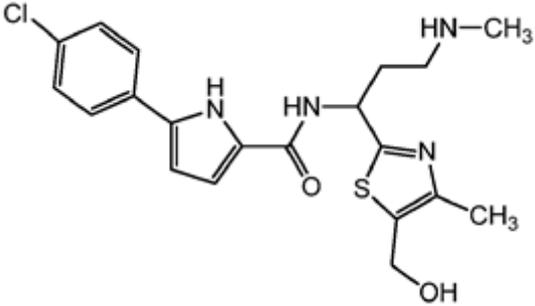
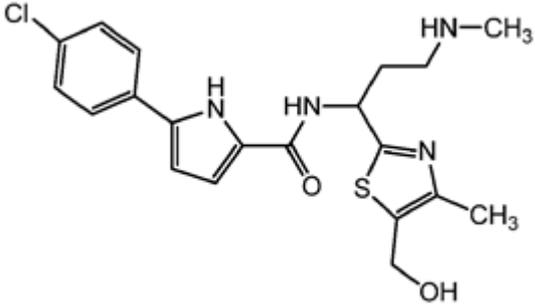
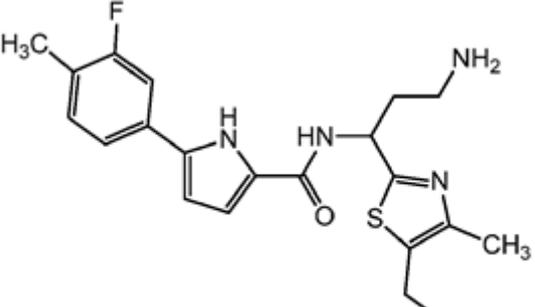
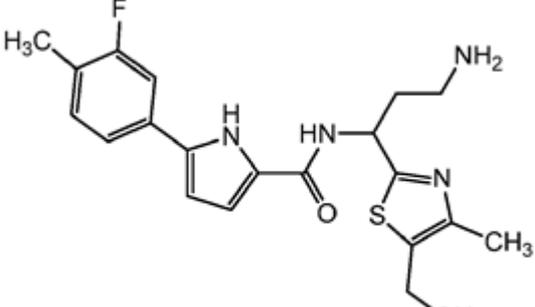
65	 <p>Estereoisómero 2</p>	~40	>44
66	 <p>Estereoisómero 1</p>	16,5±3,4	~30
67	 <p>Estereoisómero 2</p>	22±3,8	>40
68	 <p>Estereoisómero 1</p>	6,3±1,8	>40

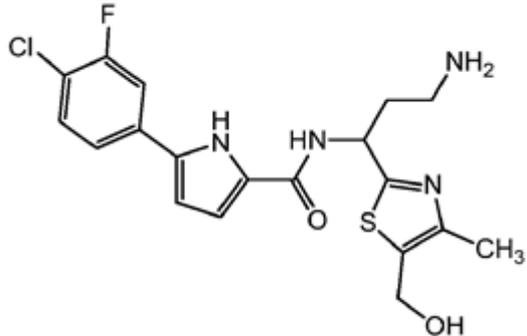
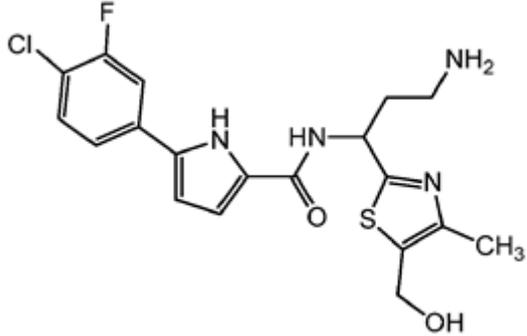
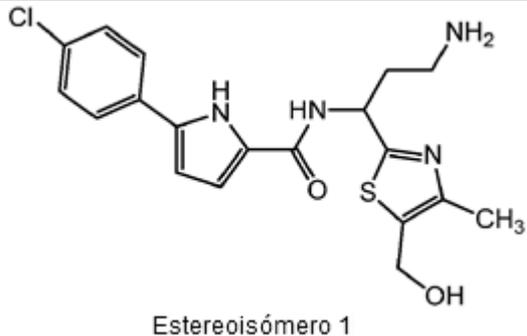
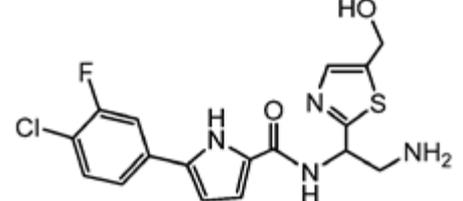
69	 <p>Estereoisómero 2</p>	~40	~40
70	 <p>Estereoisómero 1</p>	>40	>40
71	 <p>Estereoisómero 1</p>	3,6±1	~29
72	 <p>Estereoisómero 2</p>	7,2±3	~29

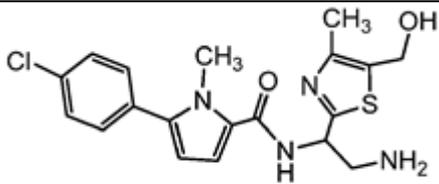
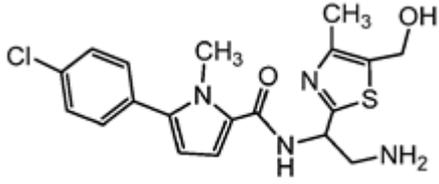
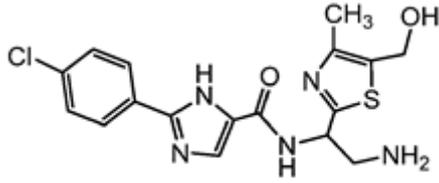
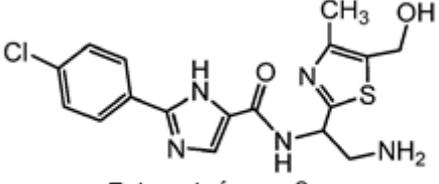
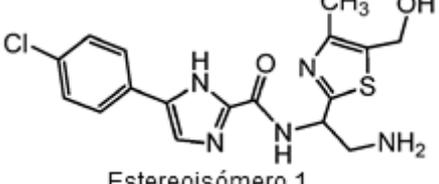
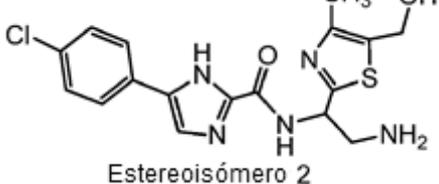
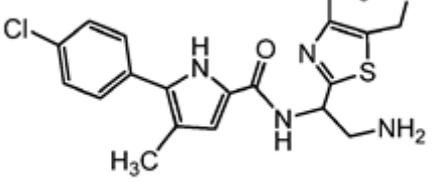
73	 <p>Estereoisómero 1</p>	2,2±0,8	27,2±0,8
74	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,1±0,3	26,4±0,7
75		3,3±0,6	19,4±0,9
76	 <p>Estereoisómero 1</p>	11±2,5	36,4±1
77	 <p>Estereoisómero 2</p>	6,6±0,2	37,1±5,7

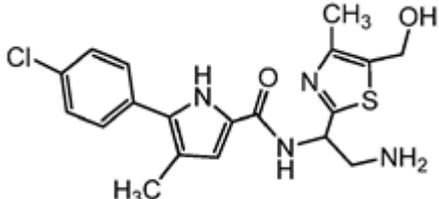
78	 <p>Estereoisómero 1</p>	4,6±0,2	22±1
79	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,5±0,3	21,3±0,6
80	 <p>Estereoisómero 1</p>	14,2±0,7	21,7±1
81	 <p>Estereoisómero 2</p>	10,4±2	40,2±3

82	 <p>Estereoisómero 1</p>	10,4±0,2	36,4±2,6
83	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,6±0,4	38,9±2,1
84	 <p>Estereoisómero 1</p>	9,1±1,1	22,3±0,6
85	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,5±0,4	22±0,6

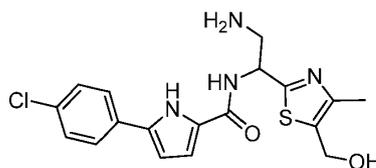
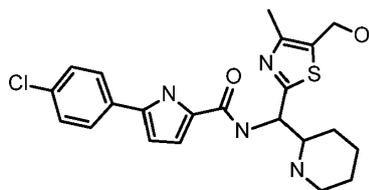
86	 <p>Estereoisómero 1</p>	18,6±1,5	23±1,2
87	 <p>Estereoisómero 2</p>	1,7±0,2	23±0,6
88	 <p>Estereoisómero 1</p>	18,2±2,6	47±0,6
89	 <p>Estereoisómero 2</p>	4,2±1,7	43,8±1,6

90	 <p>Estereoisómero 1</p>	4,1±1,5	22,9±0,6
91	 <p>Estereoisómero 2</p>	6,6±2	35±3
92	 <p>Estereoisómero 1</p>	18,7±0,7	41±1,1
93	 <p>Estereoisómero 2</p>	4±0,3	41±1
94	 <p>Estereoisómero 1</p>	1,1±0,8	37,4±0,3

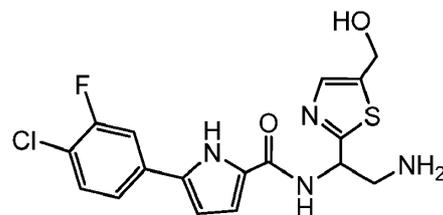
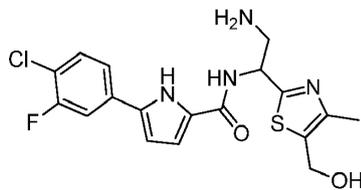
95	 <p>Estereoisómero 1</p>	26±1,4	35,8±0,3
96	 <p>Estereoisómero 2</p>	25,8±1,1	36,7±0,4
97	 <p>Estereoisómero 1</p>	>51	>51
98	 <p>Estereoisómero 2</p>	>51	>51
99	 <p>Estereoisómero 1</p>	34,9±3	>51
100	 <p>Estereoisómero 2</p>	~51	>51
101	 <p>Estereoisómero 1</p>	3,6±0,4	22,2±0,3

102	 <p>Estereoisómero 2</p>	2,6±0,1	5,2±0,3
-----	---	---------	---------

Ejemplo 3



Compuesto 15 (mezclas estereoisoméricas) Compuesto 39 (estereoisómero 1)



5 Compuesto 40 (estereoisómero 1)

Compuesto 94 (estereoisómero 1)

Ejemplo 4

Fusión de célula a célula

- Para evaluar la capacidad de los compuestos NBD para bloquear la fusión de célula a célula mediada por el VIH-1, se realizó el ensayo de fusión celular como se describió anteriormente ³¹⁻³³ con algunas modificaciones. Se utilizaron células MAGI-CCR5, un clon de célula HeLa que expresa CD4 humano, ambos co-receptores CXCR4 y CCR5 y VIH-LTR-β-gal ^{2,4} como dianocitos y células HL 2/3, una estirpe celular procedente de HeLa que expresa Env de VIH-1_{HXB2} en la superficie y las proteínas Tat, Gag, Rev y Nef en el citoplasma y no producen cantidades detectables de viriones maduros ⁵ como células efectoras. Después de la fusión de las dos estirpes celulares Tat inducen la expresión de la enzima β-gal. En resumen, después de la incubación previa de 1,5 x 10⁴ células MAGI-CCR5 del pocillo durante 1 hora con concentraciones crecientes de compuestos NBD, se añadieron 7,5 x 10³ células HL 2/3 del pocillo al cultivo y se incubaron durante 24 ha 37°C. La expresión de β-gal se cuantificó con el BETA-GLO® Assay System (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición y los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando el programa informático GraphPad Prism. (Véase la tabla 3).

VIH RT bioquímico y análisis de integrasa *in vitro*

- 20 El VIH recombinado purificado (pNL4-3) heterodimérico (p66/p51) transcriptasa inversa (RT) se adquirió de un proveedor disponible en el mercado. El análisis se realizó en una placa de filtro de 96 pocillos, donde se determinó la actividad de RT mediante la incorporación de desoxirribonucleótidos radiomarcados en la cadena de ADN recién sintetizada. La mezcla de reacción de RT normal contiene ARN vírico transcrito *in vitro* procedente de la región 5'-LTR del VIH-1_{NL4-3} (posición 454 a 652) y cebador que es complementario al punto de unión del cebador (PBS, nucleótidos restos de nucleótidos 636 a 652), desoxirribonucleótido radiomarcado, las dNTP y transcriptasa inversa.
- 25 En resumen, la reacción se llevó a cabo en un volumen de 50 μl que contenía Tris HCl 50 mM, pH 7,8, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, 50 μM de cada uno de dATP, dCTP, dGTP, dTTP 50 nM, 1 μCi de [³H] dTTP (70-90 Ci/mM) y plantilla/cebador 5 nM. La reacción se inició mediante la adición de RT 10 nM.

- Los compuestos se diluyeron en DMSO al 100% a 40 mM. Cada compuesto se diluyó en el amortiguador de reacción apropiado para el análisis bioquímico por protocolo. Los compuestos de prueba diluidos en serie se añadieron a la reacción seguida de la adición de RT. La mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 1 h, y luego se inactivó mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) helado hasta la concentración final del 10%. La placa se incubó a 4°C durante 1 h para precipitar el ADN sintetizado, luego se enjuagó 3 veces con TCA al 10% y 1 vez con etanol al 70%. Después de la adición de 25 μl de líquido de centelleo a los pozos completamente secos, se hizo

recuento de radioactividad con el contador de centelleo MicroBeta (PerkinElmer). La reducción de la radiactividad representa la potencia de la inhibición del compuesto. (Véase la tabla 3)

La VIH-1 Integrasa se realizó según el protocolo en el HIV-1 Integrase Assay Kit de ExpressBio (Thurnmont, MD). (Véase la tabla 3)

- 5 *Ensayo de infección policíclica en células MT-2.* La actividad inhibitoria de los compuestos de prueba sobre la infección por cepas de VIH-1 adaptadas al laboratorio se determinó como se describió anteriormente⁶. En resumen, 1 x 10⁴ células MT-2 se infectaron con VIH-1_{IIIIB} otro VIH-1 adaptado en laboratorio a 100 TCID₅₀ (0,01 MOI) en presencia o ausencia de compuestos de prueba a concentraciones escalonadas durante la noche. Los sobrenadantes de cultivo se eliminaron a continuación y se añadieron medios nuevos. Al cuarto día después de la infección, se recogieron 100 µl de sobrenadantes de cultivo de cada pocillo, se mezclaron con un volumen igual de Triton X-100 al 5% y se analizaron para determinar el antígeno p24 mediante ELISA "sándwich". (Véase la tabla 4)

- 15 *Ensayo de infección policíclica en PBMC.* La actividad inhibitoria de los compuestos de prueba sobre la infección por cepas primarias de VIH-1 se determinó como se describió anteriormente⁶. Se aislaron las PBMC de la sangre de donantes sanos en el New York Blood Center por centrifugación en gradiente de densidad normal usando Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich). Las células se cultivaron a 37°C durante 2 h. Las células no adherentes se recogieron y cultivaron a razón de 5 x 10⁶ células/ml de medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10%, 5 µg/ml de PHA y 100 U/ml de IL-2 (Sigma-Aldrich), seguido de incubación a 37°C durante 3 días. Se infectaron células estimuladas con PHA (5 x 10⁴ células/pocillo) con cepas de VIH-1 primarios y se adaptaron al laboratorio a 500 TCID₅₀ (0,01 MOI) en ausencia o presencia de inhibidores a concentraciones escalonadas. Los medios de cultivo se sustituyeron cada 3 días con medios nuevos. Los sobrenadantes se recogieron 7 días después de la infección y se analizó el antígeno p24 por ELISA. El programa informático GraphPad Prism calculó el porcentaje de inhibición de la producción de p24 y los valores de CI₅₀. (Véase la tabla 4)

Determinación de citotoxicidad

- 25 Células MT-2. Se determinó la citotoxicidad de los compuestos de prueba en células MT-2 por un método colorimétrico usando XTT [(hidrato sódico del ácido 3'-(1-(fenilamino)-carbonil)-3,4-tetrazolio-bis(4-metoxi-6-nitro)bencensulfónico)] (PolySciences) como se describió anteriormente⁷. En resumen, se añadieron 100 µl de un compuesto de prueba a concentraciones escalonadas a un volumen igual de células (1 x 10⁵ células/ml) en placas de 96 pocillos, seguido de incubación a 37°C durante 4 días, lo que se realizó en paralelo al ensayo de neutralización en MT-2. Después de la adición de XTT, el formazán intracelular soluble se analizó cuantitativamente por colorimetría a 450 nm, 4 h después. El programa informático GraphPad Prism calculó el porcentaje de citotoxicidad y los valores de CC₅₀ (concentración para citotoxicidad del 50%). (Véase la tabla 4)

- 35 Células TZM-bl. Se determinó también citotoxicidad de los compuestos de prueba en las células TZM-bl por el método XTT descrito anteriormente⁷. En resumen, se añadieron 100 µl de un compuesto a concentraciones escalonadas a un volumen igual de células (10⁵/ml) en pocillos de placas de 96 pocillos, seguido de incubación a 37°C durante 3 días y adición de XTT. El formazán intracelular soluble se analizó cuantitativamente por colorimetría a 450 nm, 4 h después. El porcentaje de citotoxicidad y los valores de CC₅₀ se calcularon como anteriormente. (Véase la tabla 4)

- 40 PBMC. Para el ensayo de toxicidad de PBMC utilizamos 5 x 10⁵ células/ml y se midió la citotoxicidad de los compuestos después de 7 días de incubación como se informó anteriormente⁸. Después de la adición de XTT, el formazán intracelular soluble se analizó cuantitativamente por colorimetría a 450 nm 4 h después. El porcentaje de citotoxicidad y los valores de CC₅₀ se calcularon como anteriormente. (Véase la tabla 4)

Tabla 2. Actividad inhibitoria del Compuesto 1 y del Compuesto 2 frente a un grupo de ENV-seudovirus del VIH-1

Subtipo	CI ₅₀ (µM) ± D.E.#						
	NIH nº	ENVs	Compuesto 15	Compuesto 17	Compuesto 19	Compuesto 39	Compuesto 40
A	11887	Q259env.w6	2,8±0,1	1,6±0,1	1,3±0,4	1,3±0,02	0,74±0,06
	11888	QB726.70M.ENV.C4	2,6±0,1	1,3±0,3	1,5±0,6	0,8±0,3	0,62±0,04
	11889	QB726.70M.ENV.B3	1,5±0,9	1,3±0,4	2,4±0,9	2,4±0,6	1,1±0,03
	11890	QF495.23M.ENV.A1	1,8±0,5	1,3±0,4	0,86±0,4	1,2±0,3	0,64±0,04

ES 2 764 440 T3

	11891	QF495.23M.ENV.A3	3,2±0,4	0,88±0,4	1,3±0,3	2,5±0,2	1,2±0,06
	11892	QF495.23M.ENV.B2	3,7±1	0,6±0,4	1,1±0,2	1,1±0,2	0,52±0,07
		BG505-T332N	2,4±1	1±0,1	1,3±0,6	0,78±0,2	0,33±0,04
		KNH1144	2,1±0,1	2,1±0,4	2,3±0,2	0,67±0,02	0,43±0,2
A/D	11901	QA790.204I.ENV.A4	3,7±0,2	1,4±0,05	1±0,3	2,1±0,3	0,62±0,02
	11903	QA790.204I.ENV.C8	2±0,1	1,6±0,2	1,6±0,2	2,5±0,1	1±0,09
	11904	QA790.204I.ENV.E2	3,4±0,1	1,2±0,3	2±0,05	2,3±0,6	0,92±0,02
A2/D	11906	QG393.60M.ENV.B7	1,7±0,2	0,8±0,3	1,4±0,5	1,1±0,1	0,39±0,02
A/E (potencial)	11603	CRF01_AE clon 269	3±0,1	1,5±0,3	1,7±0,9	2±0,2	0,7±0,02
A/G	11601	CRF02_AG clon 263	2,2±0,3	1,4±0,3	2,2±0,7	1,5±0,2	0,59±0,09
	11602	CRF02_AG clon 266	1,6±0,5	1±0,2	1,3±0,5	1,6±0,2	0,68±0,02
	11605	CRF02_AG clon 278	2,2±0,4	1,3±0,5	1,8±0,2	1,1±0,2	0,68±0,02
B		B41	1,1±0,1	0,68±0,1	1,1±0,4	0,32±0,02	0,28±0,03
	11578	pWEAUd15.410.5017	3±0,1	3±0,1	1,7±0,03	0,67±0,1	0,28±0,04
	11018	QH0692, clon 42	0,7±0,2	0,52±0,1	0,9±0,3	1,6±0,2	0,49±0,05
	11022	PVO, clon 4	1,7±0,1	1,9±0,1	1,1±0,2	1,3±0,3	0,74±0,07
	11023	TRO, clon 11	1,3±0,2	1,2±0,05	1±0,1	1,4±0,04	0,51±0,09
	11024	AC10.0, clon 29	1±0,2	0,32±0,01	0,74±0,25	0,54±0,1	0,29±0,03
	11033	pWITO4160 clon 33	2±0,05	1,7±0,1	1±0,2	1,1±0,2	0,5±0,06
	11035	pREJO4541 clon 67	1,8±0,2	1,6±0,3	1,2±0,1	1±0,2	0,43±0,03
	11036	pRHPA4259 clon 7	2,1±0,1	2±0,4	1,2±0,06	1,1±0,1	1±0,1
	11037	pTHRO4156 clon 18	3,1±1,6	1±0,2	2±0,2	0,82±0,08	0,69±0,08
	11038	pCAAN5342 clon A2	1,7±0,1	0,6±0,07	0,64±0,01	1,4±0,4	0,47±0,1
	11058	SC422661.8	0,6±0,1	0,33±0,01	0,27±0,02	0,77±0,1	0,57±0,05
C	11306	Du156, clon 12	2,9±0,6	2,2±0,5	1,2±0,2	1,3±0,08	0,43±0,08
	11307	Du172, clon 17	1,5±0,3	1,9±0,5	1,5±0,3	0,78±0,1	0,59±0,06
	11308	Du422, clon 1	3±0,1	3,3±0,4	2±0,6	0,81±0,2	0,62±0,06
	11309	ZM197M.PB7	2±0,2	2,2±0,5	0,96±0,2	2±0,4	1,2±0,09

	11310	ZM214M.PL15	2,6±0,1	2,7±0,2	1,7±0,6	1,1±0,1	0,42±0,03
	11311	ZM233M.PB6	1,4±0,2	1,3±0,1	1,2±0,1	0,91±0,04	1±0,06
	11312	ZM249M.PL1	3,1±0,3	3,1±0,5	1,8±0,6	2,4±0,4	1±0,1
	11313	ZM53M.PB12	1,3±0,2	1,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,2	0,6±0,04
	11314	ZM109F.PB4	2,2±0,4	3,2±0,5	1,9±0,3	2,5±0,1	0,95±0,2
D	11912	QA013.70I.ENV.M12	2,4±0,2	2,2±0,3	1,7±0,2	0,54±0,07	0,3±0,01
	11916	QD435.100M.ENV.B5	2±0,6	1,7±0,5	1,7±0,6	1,9±0,2	1,2±0,1
	11918	QD435.100M.ENV.E1	4±0,8	3,7±0,1	2,7±0,5	0,52±0,3	0,46±0,09

Tabla 3: Actividad antivírica de los compuestos NBD en un ensayo de fusión de célula-célula de VIH-1 y en ensayos usando transcriptasa inversa (RT) de VIH-1 y enzimas integrasa.

Ensayo de fusión célula-célula

Inhibidores	CI ₅₀ (µM)
Compuesto 15	9,8
Compuesto 17	10,8
Compuesto 19	7,6
NBD-556	6,5
BMS-378806 (referencia)	0,014

Ensayo de transcriptasa inversa (RT) del VIH-1

Inhibidores	CI ₅₀ (µM)
Compuesto 17	43,4
Compuesto 39	2,56
Compuesto 94	2,72
NBD-556	>200
Nevirapina (referencia)	0,20
AZT-TP (referencia)	0,008

5 Ensayo de integrasa del VIH-1

Inhibidores	CI ₅₀ (µM)
Compuesto 17	>100
Compuesto 39	>100
Compuesto 94	>100
NBD-556	>200
Raltegravir (referencia)	0,21

Tabla 4. Actividad antivírica de los compuestos NBD en cepas de VIH-1 primarias y adaptadas al laboratorio y valores de toxicidad

Virus VIH-1	Subtipo	Tipo de célula	Co-receptor	CI ₅₀ (µM)		
				NBD-556	NBD-09027	Compuesto 15
<i>Cepas de laboratorio</i>						
IIIB	B	MT-2	X4	6,5±0,1	4,7±0,6	3,46±0,2
MN	B	MT-2	X4	15,9±1,6	4±0,9	2,1±0,1
SF2	B	MT-2	R5X4	≥118	5,7±0,9	2,6±0,3
RF	B	MT-2	R5X4	18,7±1,3	9,6±0,8	7,3±0,6
BaL	B	PBMC	R5	≥118	35,8±1,2	3,7±0,4
89.6	B	PBMC	R5X4	4,8±1	6,7±0,3	1,2±0,1
SF162	B	PBMC	R5	48,9±7,3	12,7±0,7	2,6±0,5
<i>Cepa resistente a RT</i>						
AZT-R	B	MT-2	X4	58±14,3	4,4±1,1	3±0,1
<i>Cepa resistente a proteasa</i>						
<u>VIH-1_{RF/L-323-12-3}</u>	B	MT-2	X4	>59	14,7±2,3	6,7±0,3
<i>Cepa resistente a fusión</i>						
pNL4-3 gp41 (36G) V38E, N42S	B	MT-2	X4	11±0,9	5,8±0,3	2,2±0,1
<i>Cepas primarias</i>						
92US657	B	PBMC	R5	48±1,65	8,6±0,9	3,3±0,9
931N101	C	PBMC	R5	-	>87	2,9±0,1
93MW959	C	PBMC	R5	57,2±8,7	>43,5	2,3±0,5
93TH060	E	PBMC	R5	>45	7,2±0,6	5,5±1,2
RU570	G	PBMC	R5	19,5±2,3	8,5±0,8	2,5±0,6
BCF02	(Grupo 0)	PBMC	R5	-	~87	9,6±1,1

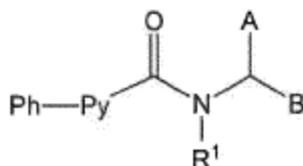
	NBD-556	NBD-09027	NBD-11021
MT-2 CC ₅₀ (µM)	>280	>108	~28
PBMC CC ₅₀ (µM)	>280	>160	~36

> indica que no se alcanzó el 50% de toxicidad o actividad con respecto a la referencia sin tratar a esta dosis

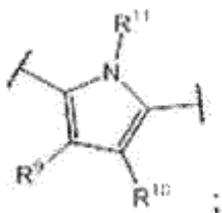
5 La descripción anterior detalla métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para fabricar y usar los compuestos descritos en la presente memoria, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para un experto en la técnica que se pueden preparar de manera análoga más compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas, y que los compuestos descritos también pueden obtenerse a partir de diferentes compuestos de partida a través de diferentes reacciones químicas. Asimismo, se pueden preparar y usar diferentes composiciones farmacéuticas sustancialmente con el mismo resultado. Por lo tanto, por más detallado que pueda aparecer lo anterior en el texto, no debe interpretarse como limitación del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una fórmula A:



en donde Ph es fenilo opcionalmente sustituido;

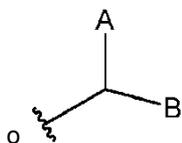


5 Py es

R¹ es H o hidrocarbilo C₁₋₆;

A es imidazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, morfolina-4-carbonilo, piperazin-1-ilcarbamoilo opcionalmente sustituido, o morfolinocarbamoilo opcionalmente sustituido; y

10 B es amino(alquilo C₁₋₃) opcionalmente sustituido, alquilamino(C₁₋₃)alquilo opcionalmente sustituido, acetaminometilo, guanidino opcionalmente sustituido, guanidino(alquilo C₁₋₃) opcionalmente sustituido, o guanidinopropilo opcionalmente sustituido,

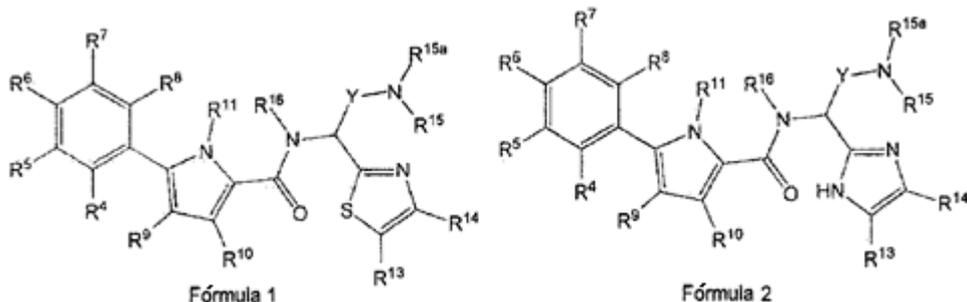


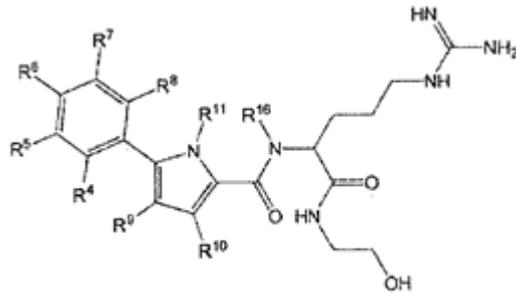
o es pirimidinilo opcionalmente sustituido,

15 en donde alquilo es uno seleccionado entre: alquilo lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, o una combinación de los mismos; y

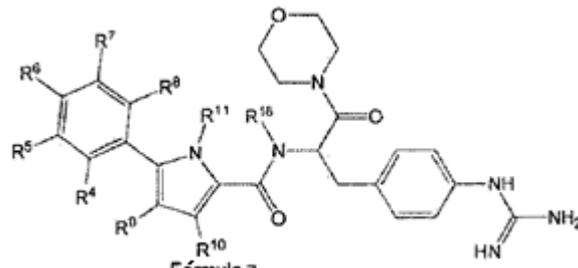
R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF₃, NO₂, NR^AR^B, COR^A, CO₂R^A, OCOR^A, NR^ACOR^B, CONR^AR^B, H, OH, NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; donde cada R^A y R^B son independientemente H o alquilo C₁₋₁₂; con la condición de que al menos uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ sean independientemente H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NH₂, OCH₃, CH₂OH o N(C₂H₅)₂.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, representado además por una de las siguientes fórmulas:

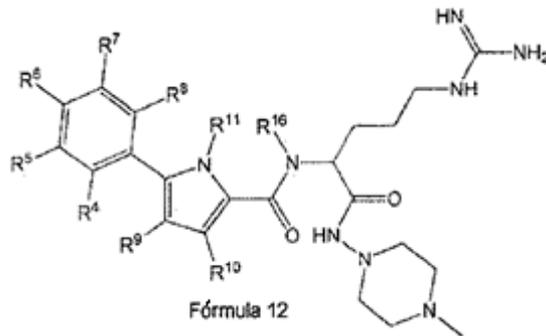




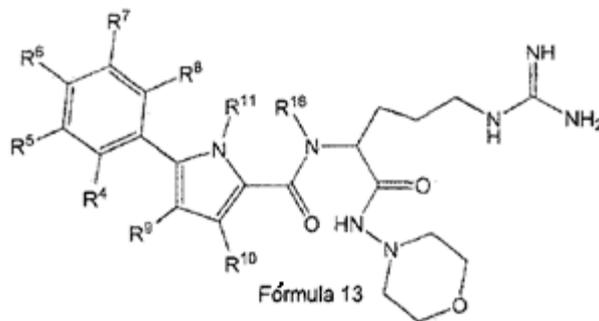
Fórmula 6



Fórmula 7



Fórmula 12



Fórmula 13

5 en donde $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$ y R^{28} son H, un haluro o un sustituyente que tiene un peso molecular de 15 Da a 150 Da y que consta de 2 a 5 elementos químicos, en donde los elementos químicos son independientemente C, H, O, N, S, P, F, Cl, Br o I;

R^{11}, R^{15} y R^{15a} son H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, carbamimidóilo opcionalmente sustituido, arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o heteroarilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

10 R^{16} es H o hidrocarbilo C_{1-6} ; e

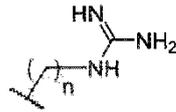
Y es un enlace o alquilo C_{1-3} .

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es acetaminometilo.

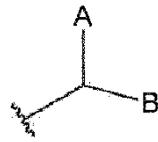
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es piperidinilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-CH_2NH_2$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 5 10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es:



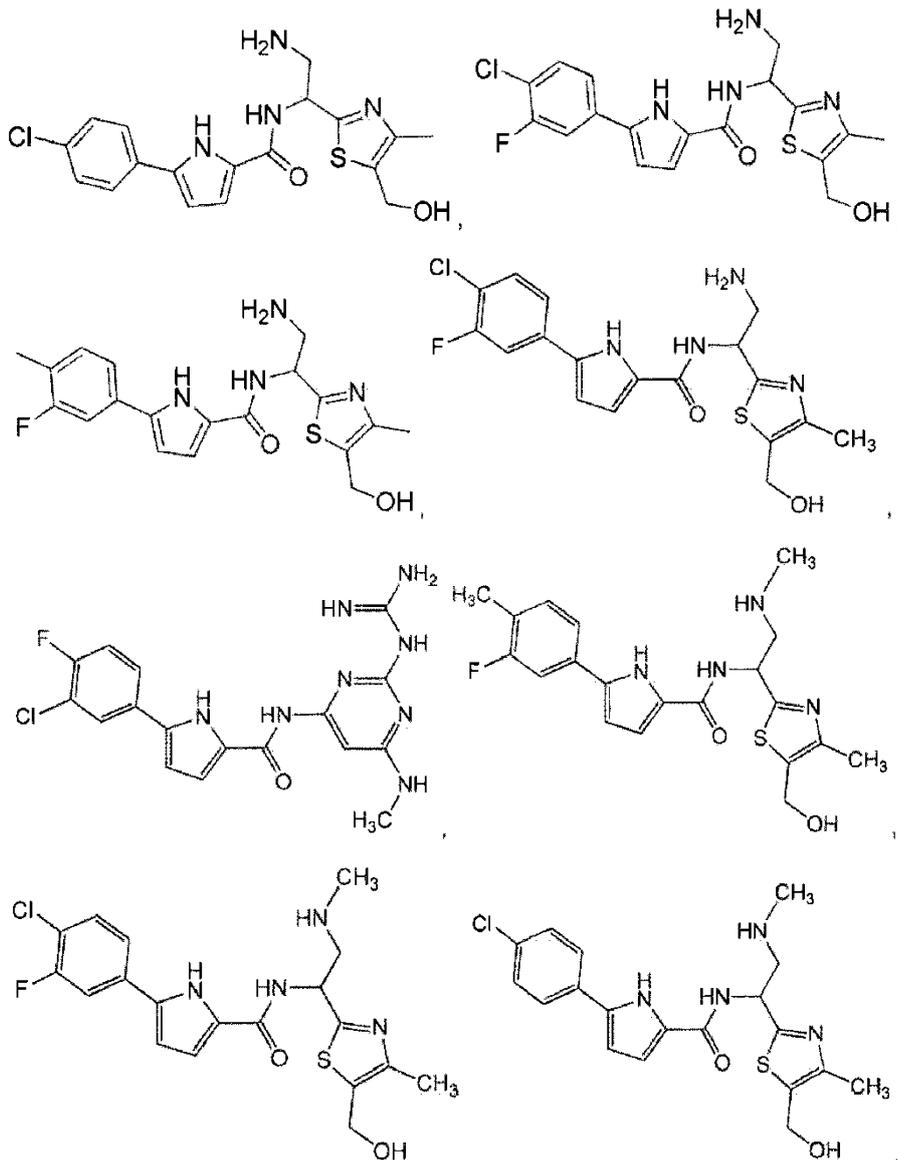
en donde n es 0, 1, 2 o 3.

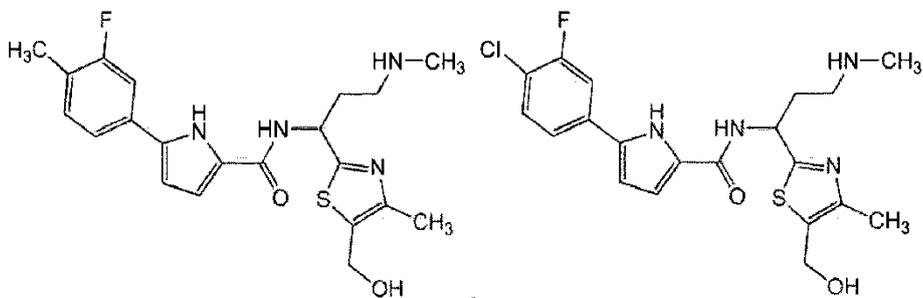
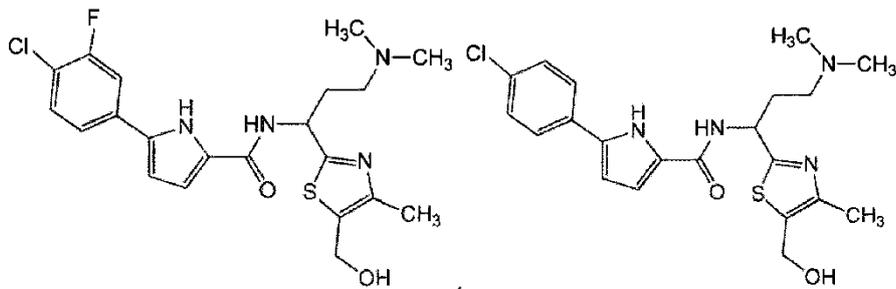
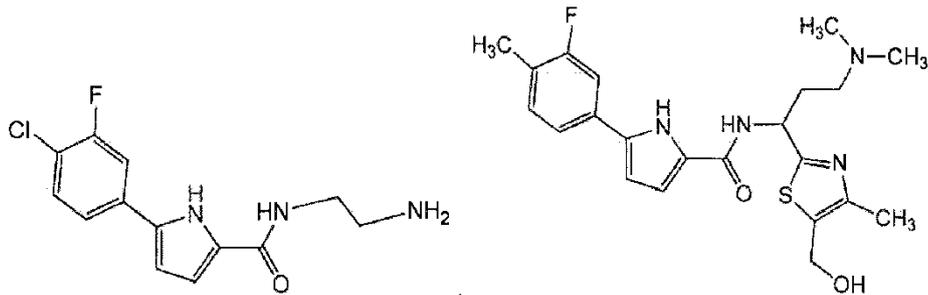
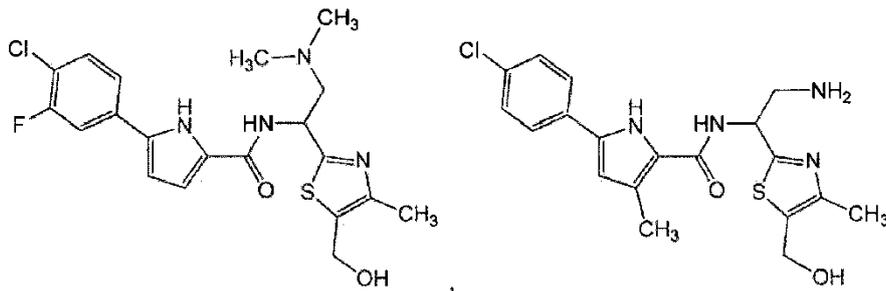
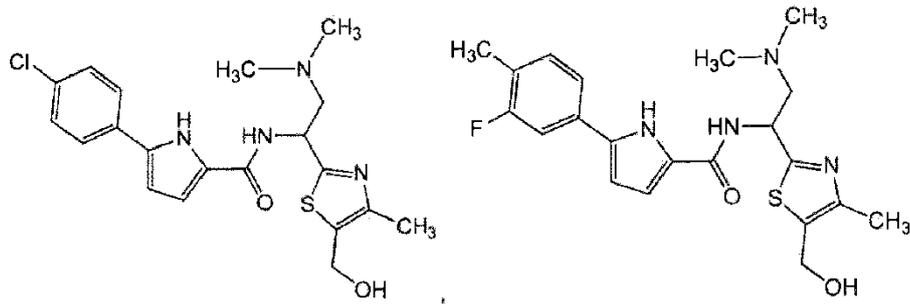


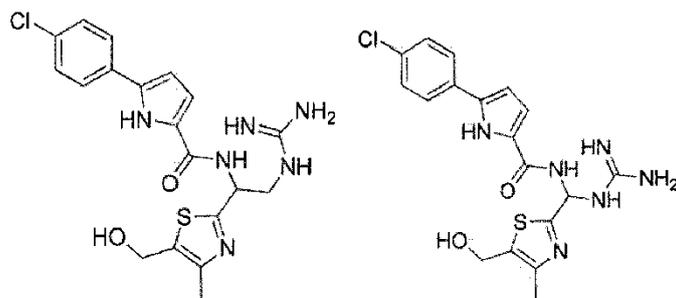
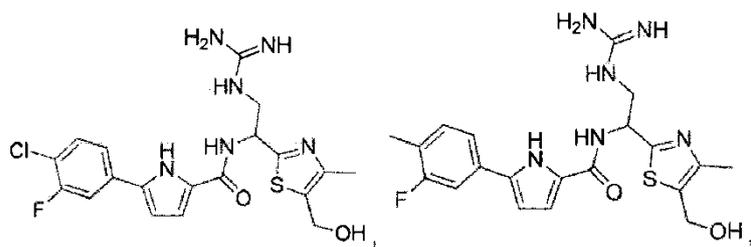
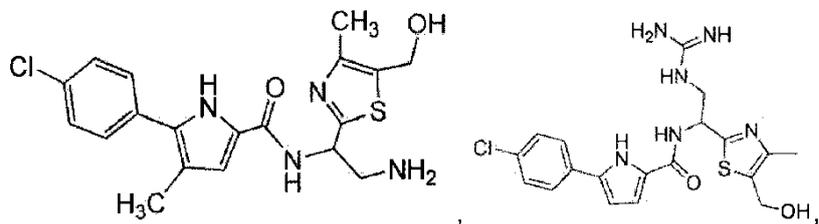
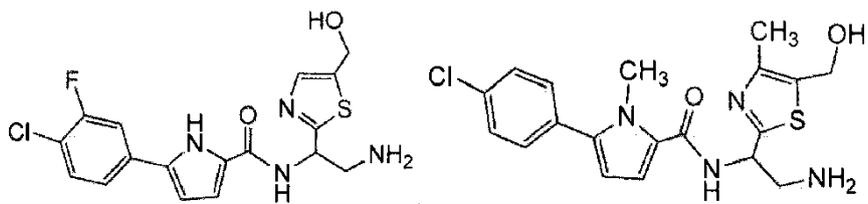
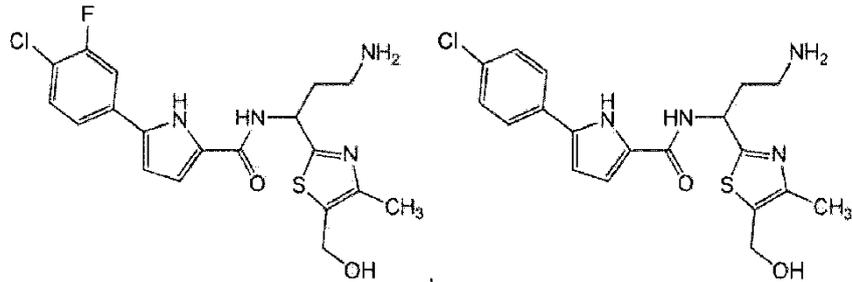
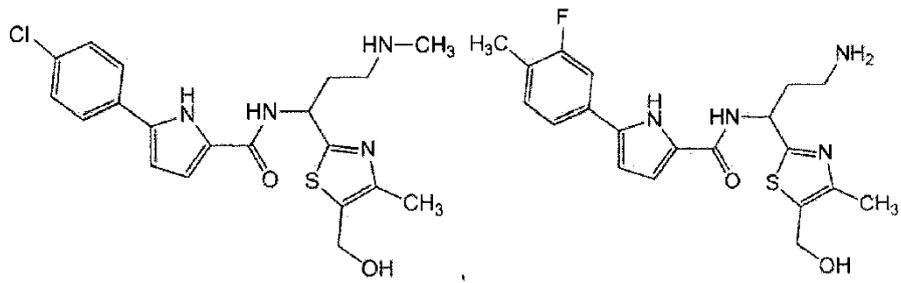
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde es pirimidinilo opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de la reivindicación 1, representado por una fórmula:

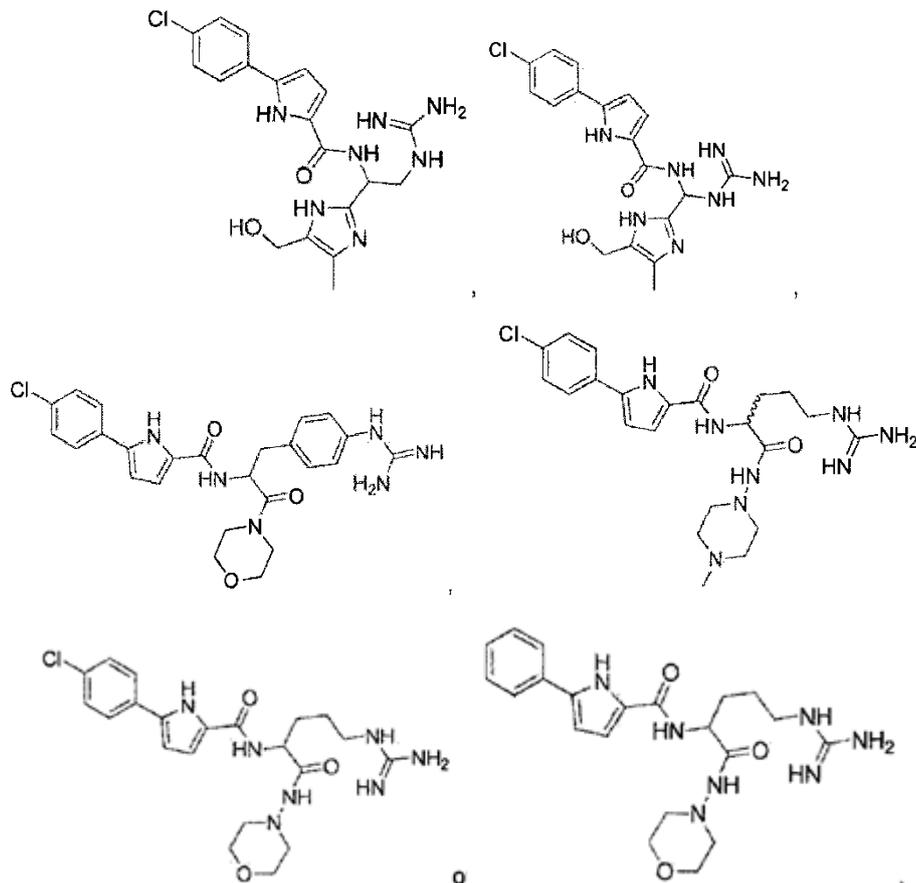
10







5



14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en la inhibición del VIH en un ser humano que está infectado con virus VIH.

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un ser humano que está infectado con virus VIH.