

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 374**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07H 17/02 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2016 PCT/EP2016/053532**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2016 E 16705515 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3262037**

54 Título: **Un nuevo derivado de quinolina para su uso en el tratamiento y la prevención de infecciones virales**

30 Prioridad:

23.02.2015 EP 15305274

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

06.10.2020

73 Titular/es:

**ABIVAX (25.0%)
5 rue de la Baume
75008 Paris, FR;
CNRS CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%);
INSTITUT CURIE (25.0%) y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHERRER, DIDIER;
GARCEL, AUDE;
CAMPOS, NOËLIE;
TAZI, JAMAL;
VAUTRIN, AUDREY;
MAHUTEAU, FLORENCE;
NAJMAN, ROMAIN y
FORNARELLI, PAULINE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 785 374 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

Un nuevo derivado de quinolina para su uso en el tratamiento y la prevención de infecciones virales

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de quinolina para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones virales y afecciones relacionadas con virus, en particular afecciones por VIH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se refiere a un novedoso compuesto para la preparación de composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades resultantes de cambios en los procesos de corte y empalme.

10 Ya se conocen ciertos compuestos derivados de indol tales como los derivados de elipticina y los derivados de aza-elipticina como moléculas intercalantes para corregir disfunciones en la expresión génica, en particular en la replicación de ADN. Se han descrito más específicamente para tratar enfermedades tales como cáncer, leucemia o SIDA (véase en particular las patentes FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786).

15 Una de las estrategias para combatir las infecciones virales y/o afecciones relacionadas con virus, y más particularmente VIH/SIDA, es usar derivados capaces de inhibir selectivamente ciertos defectos del corte y empalme.

La solicitud internacional WO05023255, presentada por el solicitante, desveló el uso de derivados de indol para tratar enfermedades relacionadas con el proceso de corte y empalme pre-ARN mensajero en la célula.

Entonces se mostró que ciertos derivados de indol demuestran ser particularmente eficaces en el tratamiento de cáncer metastásico y en el tratamiento de SIDA (BAKKOUR et al., PLoS Pathogens, vol. 3, p. 1530-1539, 2007).

20 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de compuestos novedosos para tratar o prevenir una infección viral o una afección relacionada con virus en un paciente, que incluye VIH y SIDA.

25 Entre las afecciones relacionadas con virus, el SIDA se ha convertido en una pandemia mundial. Más de 30 millones de personas están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las actuales terapias han tenido éxito en controlar la enfermedad, pero el uso a largo plazo de terapia antirretroviral (TAR) está limitado por problemas de resistencia a los fármacos y efectos secundarios.

Así, se han propuesto alternativas a la TAR, que incluyen, por ejemplo, una combinación 3TC-Tenofovir-Raltegravir y AZT (TARAA).

30 El acceso a terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), basada en la combinación de proteasa de VIH e inhibidores de la retrotranscriptasa, ha cambiado espectacularmente el pronóstico de la infección por VIH. Como resultado, se considera que el VIH es una enfermedad crónica en los países desarrollados. Sin embargo, el uso a largo plazo de TARAA está limitado por problemas de resistencia a los fármacos y efectos secundarios.

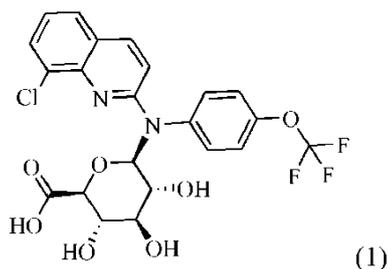
Existe una necesidad continua de nuevos fármacos, en particular los que actúan a través de mecanismos de acción nuevos y hasta ahora inexplorados para tratar y/o prevenir infecciones virales y afecciones relacionadas con virus, y más particularmente para lograr el control o la curación de la infección por VIH.

35 También existe la necesidad de fármacos, y composiciones de los mismos, que sean adecuados para menor frecuencia administración y/o que se caractericen por eficiencia a largo plazo y/o exposición sostenida a fármacos.

Recientemente se han descrito algunos derivados de quinolina en las siguientes solicitudes de patente: WO2010/143169, WO2012080953, EP14306164 y EP14306166 útiles en el tratamiento de VIH/SIDA o de enfermedades inflamatorias.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1)

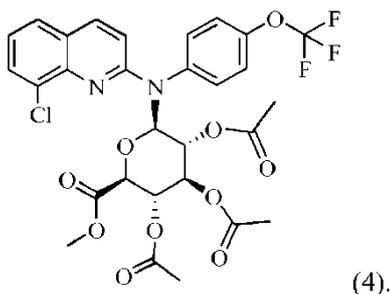


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y a la composición farmacéutica que lo comprende. Este compuesto se puede usar en el tratamiento o la prevención de infección viral o retroviral y afecciones relacionadas con virus, en particular SIDA o una afección relacionada con el SIDA o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

5 La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un medicamento.

La invención también se refiere a un proceso de preparación del compuesto de la fórmula (1) y también a un compuesto intermedio en dicho proceso.

La invención se refiere además al compuesto intermedio de la fórmula (4)



10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1A. Compuestos 1 y 2 interactúan con el complejo CBC. Se incubaron las proteínas recombinantes CBP20 y CBP80 con concentraciones crecientes de **Compuesto 2** (panel izquierdo) o **Compuesto 1** (panel derecho, Gluc) y se trataron durante 30 min (Compuesto 1) o 15 min (Compuesto 2) con luz UV. Las proteínas se revelaron por transferencia Western usando los anticuerpos CBP20 y CBP80. *Panel izquierdo:* de izquierda a derecha, incubación con 0,1 (carril 1), 1 (carril 2), 10 (carril 3) y 50 μM (carril 4) de Compuesto 1. *Panel derecho:* de izquierda a derecha, incubación con 1 (carril 1), 10 (carril 2), 50 (carril 3), 100 μM (carril 4) y 200 μM (carril 5) de **Compuesto 1**.

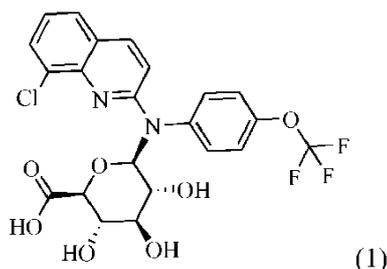
Figura 1B. A diferencia de la estructura de caperuza de m7GpppG, los Compuestos 1 y 2 no interfieren con la unión de ARN con caperuza al complejo CBC. Se incubó CBC humano recombinante con un sustrato de ARN con caperuza y se analizaron por electroforesis en gel nativa para resolver los diferentes complejos de ARN y ARN-proteína: ARN libre (carril 1), y complejos CBC-ARN (carriles 2-10) en presencia de 12 mM de m7GppG (carriles 10) o 5 μM , 10 μM o 50 μM de **Compuesto 2** (carriles 2-5, respectivamente) y 5 μM , 10 μM , 50 μM o 100 μM de **Compuesto 1** (carriles 6-9, respectivamente).

Figura 2A-D. Potencia del Compuesto 1 para inhibir la producción de VIH-1 en células infectadas por macrófagos. Se usó la cepa de VIH-1 YU2 para infectar macrófagos derivados de monocitos de tres donantes diferentes (donantes 349, 350 y 351; respectivamente el panel de Figuras 2A, 2B y 2C) en presencia de concentraciones crecientes del **Compuesto 1** (glucuronidado), a 1,5 μM , 10 μM y 30 μM . Se cuantificó la proteína viral del antígeno p24 de la cápside usando protocolo de ELISA estándar (expresado en pg/mL en el eje y). R-10 corresponde a células sin tratar. *Figura 2D:* el % de inhibición de la replicación de VIH se trata además a tres concentraciones, y se compara para cada concentración entre donantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención tiene el fin de cumplir las necesidades anteriormente mencionadas.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1)



35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto también se denomina en el presente documento el **Compuesto 1**, **Comp. (1)** o **Gluc**.

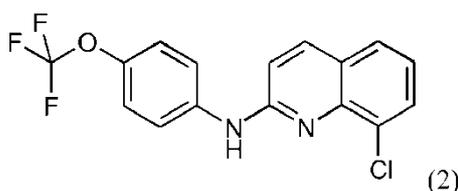
Dicho compuesto puede existir en forma de una base o una sal de adición con un ácido, particularmente un ácido farmacéuticamente aceptable.

5 Las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables adecuadas del compuesto de la fórmula (1) incluyen bromhidrato, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, clorhidrato, tartrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

El compuesto de la fórmula (1) y o sales del mismo puede formar solvatos o hidratos y la invención incluye todos aquellos solvatos y hidratos.

10 Los términos "hidratos" y "solvatos" significan simplemente que el compuesto de la fórmula (1) según la invención puede estar en forma de un hidrato o solvato, es decir, combinado o asociado a una o más moléculas de agua o de disolvente.

El compuesto de la fórmula (1) como se representa anteriormente es un inesperado metabolito de hígado humano, y más particularmente un metabolito de N-glucurónido, del compuesto de la fórmula (2)



15 que como tal es un compuesto activo para tratar una infección viral o una afección relacionada con virus en un paciente, en particular una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y una afección relacionada con virus tal como SIDA, como se desvela en el documento de patente WO2010/143169.

El Compuesto (1) tiene el siguiente nombre químico: N-β-glucurónido de 8-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina.

20 El Compuesto (1) se puede caracterizar además por una exposición sostenida a fármaco, que se traduce en una semivida de eliminación sorprendentemente larga de aproximadamente 100 h (que varía desde aproximadamente 90 hasta aproximadamente 110 h). Esto es sorprendente, debido a que la glucuronidación también se ha informado en la materia como un mecanismo de eliminación para muchos fármacos (véase, por ejemplo, Williams et al.; Drug Metabolism and Disposition; Vol. 32, No. 11; 2004).

25 La alta eliminación se asocia, en general, con la corta semivida de eliminación y la corta exposición a fármaco. Por el contrario, la baja eliminación se asocia, en general, a larga semivida de eliminación y exposición sostenida a fármaco.

Este compuesto de la fórmula (2) también se denomina en el presente documento el **Compuesto 2**.

Así, según otro aspecto, una materia de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

30 Según otro de sus objetos, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y al medicamento que comprende el compuesto de la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

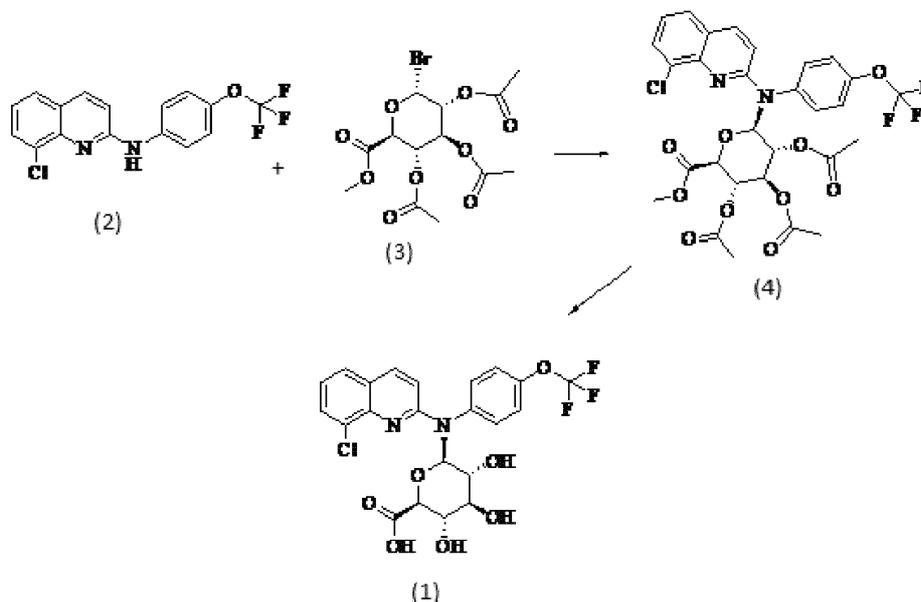
35 El compuesto de la fórmula (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar en el tratamiento o la prevención de infecciones virales o retrovirales y afecciones relacionadas con virus, en particular SIDA o una afección relacionada con el SIDA o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Más específicamente, se muestra en el presente documento que dicho compuesto (i) reduce la carga viral de VIH-1 en mamíferos infectados por el VIH y (ii) mantiene o restaura un alto nivel de la cifra de células CD4+ en mamíferos infectados por el VIH.

40 Los inventores proporcionan además evidencia de que este compuesto (1) tiene efecto de tratamiento a largo plazo en pacientes, y es adecuada para tratar o prevenir una infección viral o una afección relacionada con virus en un paciente.

Los inventores proporcionan además evidencia de que dicho compuesto (1) es particularmente adecuado como un medicamento, debido a sus propiedades farmacocinéticas mejoradas.

El compuesto de la fórmula (1) que es adecuado para la invención se puede preparar según el Esquema I a continuación:

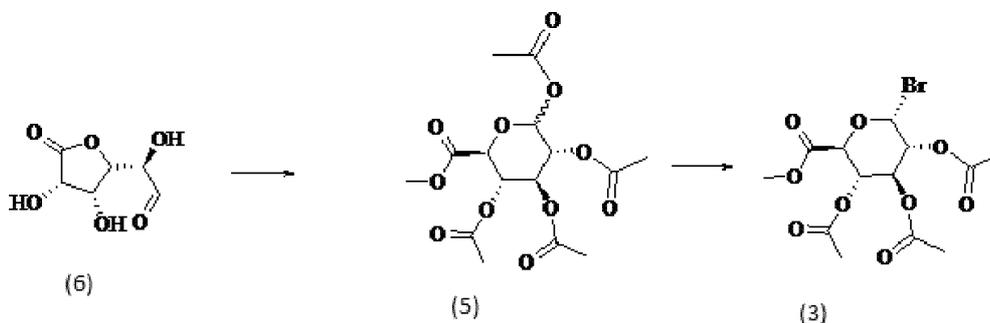
Esquema 1



El Compuesto (2) se puede sintetizar según el proceso que se describe en el documento de patente WO2010/143169.

El Compuesto (3) se puede sintetizar en dos etapas según el Esquema 2 a continuación

Esquema 2



5

10

15

El Compuesto (6), que está comercialmente disponible, se puede poner en metanol en anhidro presencia de un metal, tal como sodio, a una temperatura que varía desde -20 °C hasta 10 °C, por ejemplo a 0 °C, durante un tiempo que varía desde 1 hasta 7 horas, por ejemplo durante 5 horas. Se puede permitir que la mezcla de reacción se trate con una resina, por ejemplo con la resina Amberlite® IR-120 (Ir), por ejemplo hasta que el pH alcance 3, y luego se filtra. La goma que se obtiene después de la filtración y retirada del disolvente se puede disolver en acético anhidrido en presencia de ácido perclórico. La mezcla de reacción se puede agitar durante un tiempo, por ejemplo que varía desde 1 hasta 16 horas, en particular durante 12 horas bajo una atmósfera de gas inerte, luego se lava y se seca proporcionando el compuesto (5). Las condiciones de procedimiento de dichas etapas se describen más particularmente en Bollenback, G.N., Long, J.W., Benjamin, D.G., Lindquist, J.A., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3310. Una ilustración de dicha etapa de procedimiento se da después en el Ejemplo 1 en el presente documento.

20

Al compuesto (5) que se obtuvo anteriormente se puede añadir ácido bromhídrico en ácido acético bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo argón o nitrógeno, a una temperatura que varía desde -20 °C hasta 10 °C, por ejemplo a 0 °C, y se agita durante un tiempo, por ejemplo que varía desde 1 hasta 5 días, en particular en un desecador, por ejemplo durante 2 días a 4 °C. La mezcla obtenida se puede diluir con acetato de etilo y verter en hielo, luego se lava, se seca y se purifica opcionalmente proporcionando el compuesto (3). Una ilustración de dicha etapa de procedimiento se da después en el Ejemplo 1 en el presente documento.

25

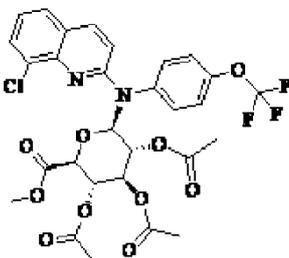
Se puede activar el compuesto (2) poniéndolo en un disolvente tal como tolueno anhidro en presencia de un metal pesado tal como sal de cadmio, y por ejemplo carbonato de cadmio. La reacción entre los compuestos (2) y (3) se puede realizar según una síntesis de Koenigs-Knorr, que se conoce bien por el experto en la técnica, adecuadamente en un disolvente tal como nitrometano, normalmente a la temperatura de reflujo del disolvente.

Después del reflujo, y opcionalmente etapas de filtración y/o lavado y/o purificación, se obtiene el compuesto (4). El Ejemplo 2 después en el presente documento ilustra esta etapa.

5 El compuesto (4) se puede tratar posteriormente usando sales de hidroperóxido, por ejemplo mediante la adición de peróxido de hidrógeno a un monohidrato de hidróxido de litio en agua para obtener una disolución de hidroperóxido de litio. El compuesto (4) se puede disponer entonces en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxano en presencia de la disolución obtenida previa, y se agitar, por ejemplo, durante 0,5 a 1,5 horas. El precipitado resultante se puede purificar proporcionando el compuesto (1). El Ejemplo 3 después en el presente documento ilustra esta etapa de la síntesis.

10 Por tanto, la invención también se refiere al proceso de preparación del compuesto de la fórmula (1), que comprende la etapa de tratar el compuesto (4) en una disolución de hidroperóxido de litio, por ejemplo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxano, opcionalmente precedida por una etapa de obtener un compuesto (4) que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) con un compuesto de la fórmula (3) como se ha definido anteriormente, en presencia de una sal de metal pesado, tal como sal de cadmio, por ejemplo carbonato de cadmio, en particular en un disolvente tal como nitrometano, normalmente a la temperatura de reflujo del disolvente.

15 La invención también se extiende al compuesto de la fórmula (4), que es un compuesto intermedio:



(4)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Virus

20 El derivado de quinolina de la presente invención es adecuado para tratar o prevenir infecciones virales, y en particular infección por VIH o una afección relacionada con virus y en particular SIDA.

En un modo no limitante, los ejemplos de virus que se consideran por la invención incluyen virus envueltos y desnudos, que incluyen virus de ADN, virus de ARN y retrovirus, que incluyen virus de ADNbc, virus de ADNmc, virus de ARNbc, virus de ARNmc (+), virus de ARNmc (-), virus de ARNmc-RT y virus de ARNbc-RT, que incluyen oncovirus, lentivirus y espumavirus.

25 Los oncovirus se denominan así debido a que se pueden asociar a cánceres e infecciones malignas. Se pueden mencionar, por ejemplo, virus leucemogénicos (tales como el virus de la leucemia aviar (VLA), el virus de la leucemia murina (VLMu), también denominado virus de Moloney, el virus de la leucemia felina (VLF_e), virus de la leucemia humana (HTLV) tales como HTLV1 y HTLV2, el virus de la leucemia simia o STLV, el virus de la leucemia bovina o VLB, los oncovirus de tipo D de primate, los oncovirus de tipo B que son inductores de tumores mamarios, u oncovirus que provocan un cáncer rápido (tales como el virus del sarcoma de Rous o VSR).

30 Los espumavirus manifiestan especificidad bastante baja por un tipo dado de célula o una especie dada, y algunas veces se asocian a fenómenos inmunosupresores; que es el caso, por ejemplo, para el virus espumoso del simio (o VES).

35 Los lentivirus, tales como VIH, se denominan así debido a que son responsables de afecciones patológicas de progresión lenta que implican muy frecuentemente fenómenos inmunosupresores, que incluyen SIDA.

40 Los virus, y en particular los retrovirus tales como VIH, HTLV-I y HTLV-II, se conocen por depender del corte y empalme del ARN y la regulación del corte y empalme para extender y diseminar dentro de células y tejidos de un individuo infectado. Otros virus de interés son virus patógenos para el ser humano, que incluyen, pero no se limitan a, virus de la familia del VHS (incluyendo 1, 2, 6), CMV, VVZ, VHB, VHC, virus de la hepatitis E, virus del papiloma, VSR, rinovirus, virus de la gripe, adenovirus, VEB, Ébola, virus de Nipah, y otros arbovirus, dengue, Chikungunya, virus del Nilo Occidental, virus del valle del Rift, virus de la encefalitis japonesa, SRAS, otros coronavirus, parvovirus, enterovirus.

Otros virus de interés son virus patógenos para animales, que incluyen, pero no se limitan a, gripe, FLV, pestivirus, hantavirus y lyssavirus.

En particular, los virus y afecciones relacionadas con virus que se consideran incluyen virus cuya replicación viral requiere corte y empalme del ARN, y/o exportación de ARN viral del núcleo al citoplasma.

Los ejemplos de virus incluyen virus latentes y/o retrovirus y/o virus que están asociados con infecciones virales crónicas.

- 5 Los virus que son más particularmente considerados son virus de ARN y retrovirus, que incluyen lentivirus, y preferentemente VIH. Por consiguiente, las afecciones relacionadas con virus que son más particularmente consideradas se asocian con un virus de ARN o un retrovirus, y preferentemente VIH.

10 El VIH puede incluir VIH-I, VIH-2 y todos sus subtipos, que incluyen cepas de VIH-I que pertenecen al subtipo B de VIH-I, subtipo C de VIH-I, y recombinantes de VIH-I. Los ejemplos incluyen cepas de VIH-I seleccionadas de Ad8, AdaM, cepa aislada B, cepa aislada C, CRF01, CRF02 y CRF06.

Según una realización particular, los virus pueden incluir cepas de VIH que han desarrollado resistencias a los tratamientos actuales.

Según una realización preferida, la afección relacionada con virus es el SIDA.

Uso terapéutico

15 El compuesto anteriormente mencionado es particularmente adecuado para tratar o prevenir una infección por virus, y más particularmente una infección por VIH o una afección relacionada con VIH. Por tanto, el compuesto anteriormente mencionado es particularmente adecuado para tratar una infección por VIH latente en un individuo, para erradicar una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un individuo, que incluye erradicar VIH y/o para su uso como una curación para VIH y afecciones relacionadas con VIH.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (1) para la preparación de una composición, tal como un medicamento, para tratar o prevenir una infección viral o una afección relacionada con virus, y más particularmente SIDA, una afección relacionada con el SIDA o VIH.

25 La invención se refiere además a un método de tratamiento o prevención de una infección viral o una afección relacionada con virus, y en particular para tratar o prevenir una infección por VIH en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente o una composición farmacéutica que lo contiene.

Además, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento anteriormente, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para disminuir la carga viral y/o para aumentar o restaurar el nivel de la cifra de células CD4+ en un paciente VIH positivo.

30 En particular, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento anteriormente, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para tratar o prevenir una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un paciente; y luego terminar dicho tratamiento cuando: la carga viral sea baja o indetectable; y/o el nivel de la cifra de células CD4+ se mantiene o restaura.

35 Para referencia, y como se describe además más adelante, una baja carga viral es normalmente inferior a 500 copias/mL de plasma y una carga viral indetectable es normalmente inferior a 40 copias/mL.

40 Para referencia, y como se describe además más adelante, una cifra de células CD4+ restaurada puede corresponder a una cifra de células CD4+ fisiológica (o "normal") que, en general, es igual o superior a 500 células CD4+/mm³ de plasma, y que, en general, varía entre 500 y 1500 células CD4+/mm³ de plasma, aunque puede ser inferior para algunos individuos.

Alternativamente, una cifra de células CD4+ restaurada puede corresponder a un aumento de la cifra de células CD4+, en comparación con la cifra de células CD4+ en dicho paciente antes de dicho tratamiento.

45 La invención también se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento anteriormente, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para tratar o prevenir una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un paciente, para el que se ha establecido una ineficacia en el tratamiento antirretroviral previo, o una disminución en la eficacia del tratamiento antirretroviral previo.

50 La invención también se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento anteriormente, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para tratar o prevenir una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un paciente, en donde el paciente se infecta por una cepa de VIH resistente a fármacos.

Como se usa en el presente documento, "*paciente*" se puede extender a seres humanos o mamíferos, tales como gatos o perros. Como se usa en el presente documento, "*prevenir*" también engloba "*reducir la probabilidad de manifestación*" o "*reducir la probabilidad de remanifestación*".

5 Se muestra en los ejemplos en el presente documento que el derivado de quinolina de la fórmula (1) reduce la replicación del VIH en mamíferos infectados por VIHs.

Según una realización particular, los inventores proporcionan evidencia de que dicho derivado de quinolina de la fórmula (1) tiene efecto de tratamiento a largo plazo y presenta un restablecimiento reducido significativo, en particular en comparación con los fármacos antirretrovirales clásicos.

10 Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, los inventores creen que el derivado de quinolina de la invención es capaz de modular la actividad de la proteína viral Rev, y en particular modular la exportación mediada por Rev de ARNs virales.

Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, los inventores también creen que dicho derivado de quinolina tiene propiedades inesperadas en vectorización a reservorios de VIH latente.

Los motivos que explican el restablecimiento de infecciones virales en pacientes previamente tratados incluyen:

15 (i) el hecho de que muchos virus, que incluyen retrovirus tales como VIH o virus de ADN de la familia *Herpesviridae*, se caracterizan por **latencia viral**, que es la capacidad de un virus para permanecer inactivo dentro de una célula, definiendo así la parte lisogénica del ciclo vital viral. La latencia es la fase del ciclo de replicación viral en el que, después de la infección inicial, la proliferación de partículas virales cesa sin erradicación completa. El fenómeno de la latencia viral se asocia a la aparición de los denominados "reservorios" dentro del hospedador, que, en general, son difíciles de alcanzar, y que también son uno de los principales motivos de la dificultad para proporcionar una curación para el VIH;

20 (ii) la emergencia de **cepas resistentes a fármacos**, especialmente para infecciones virales que requieren un tratamiento a largo plazo. La probabilidad de la aparición de cepas mutantes es particularmente importante para retrovirus, que incluyen VIH. De hecho, la resistencia a fármacos anti-VIH se puede explicar al nivel biológico del siguiente modo. Como retrovirus, el VIH usa la enzima retrotranscriptasa para sintetizar ADN a partir de su genoma de ARN y carece de un mecanismo para corregir errores hechos mientras se reproduce su genoma. Como resultado, el VIH replica su genoma con la mayor tasa de mutación conocida de cualquier organismo 'vivo'. Esto crea una situación ideal para que la selección natural actúe sobre la población de VIH, ya que la variación genética es el material de partida para la selección natural.

25 Estas mutaciones se acumulan con las generaciones y en poblaciones, dando como resultado la gran variación genética dentro de poblaciones de VIH, y un aumento de probabilidad de que un virión desarrolle una ventaja selectiva evolutiva con respecto a otros viriones. Entonces, la selección natural actúa sobre el VIH seleccionando viriones con la mayor adecuación, ya que todos los otros son erradicados con el tiempo por los tratamientos con fármacos. Los viriones que son capaces de escapar de los efectos perjudiciales del fármaco crean entonces una población completamente nueva resistente a los fármacos.

30 La consecuencia de una disminución en la eficacia de un tratamiento anterior es que los viriones se reproducen hasta que el paciente tiene una elevada población detectable de virus tan grande como la que originalmente tenía antes de que el tratamiento redujera estos números. Esto crea un ciclo en el que los pacientes, especialmente los pacientes VIH positivos, experimentan por primera vez éxito con el tratamiento, y que:

- su carga viral está controlada o incluso disminuyó;
- su nivel de la cifra de células CD4+ se mantiene o incluso se restauró; y/o
- los signos clínicos que, en general, están asociados con una afección relacionada con virus tal como SIDA están estabilizados o incluso desaparecen. Los signos clínicos del SIDA varían, dependiendo de la fase de infección.

40 Entonces, con el tiempo, los pacientes pueden experimentar una disminución en la eficacia del tratamiento ya que el virus desarrolla resistencia y reconstruye su población de partículas virales.

En particular, este fenómeno se potencia por terapias anti-VIH, al menos por tres motivos que incluyen:

50 (i) el hecho de que el VIH es un retrovirus, y la aparición de novedosas cepas mutantes es particularmente importante para esta clase de virus, como se estableció previamente;

(ii) el hecho de que el VIH tiene la capacidad de entrar en una fase latente y así formar reservorios "latentes" que no son eficientemente vectorizados por los tratamientos actualmente disponibles;

(iii) el hecho de que los tratamientos actualmente disponibles también tienden a seleccionar cepas mutantes de VIH con el tiempo, que a la larga tiene una función importante en la emergencia de resistencia a fármacos.

5 Como se usa en el presente documento, un "*agente anti-VIH*" significa un fármaco clásico, o combinación de fármacos, administrado para luchar contra la infección por VIH. Puede en particular ser TAR (terapia antirretroviral) o TARAA (terapia antirretroviral altamente activa).

TAR y TARAA se refieren, en general, a combinaciones de dos, tres o más medicinas antirretrovirales. Dichas medicinas antirretrovirales engloban:

10 (i) inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa, también denominados análogos nucleosídicos, tales como abacavir, emtricitabina y tenofovir;

(ii) inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRTs), tales como efavirenz, etravirina y nevirapina;

(iii) inhibidores de la proteasa (IPs), tales como atazanavir, darunavir y ritonavir;

(iv) inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida y maraviroc;

15 (v) inhibidores de la integrasa, tales como dolutegravir y raltegravir.

Como se usa en el presente documento, un "*tratamiento anti-VIH*" engloba en particular:

- la acción de un agente anti-VIH en reducir la carga viral durante un periodo determinado, pero que no muestra necesariamente una reducción de larga duración de dicha carga viral después del final de dicho tratamiento; y/o

20 - la acción de un agente anti-VIH en aumentar el nivel de la cifra de células CD4+ en pacientes infectados por VIH.

Según **una realización** de la invención, la presente invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de infección viral o una afección relacionada con virus en pacientes, en particular infección por VIH o SIDA, o y más particularmente donde el uso mantiene una baja carga viral después del final del tratamiento.

Según dicho aspecto, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por virus o afección relacionada con virus en el paciente, en particular una infección por VIH o una afección relacionada con VIH, en donde: se mantiene una baja carga viral o indetectable; y/o una cifra de células CD4+ es estable o elevada; después del final del tratamiento.

Aún, según dicho aspecto, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para tratar o prevenir una infección por virus o afección relacionada con virus en el paciente, en particular una infección por VIH o una afección relacionada con VIH, y que entonces finaliza dicho tratamiento, en donde: se mantiene una baja carga viral o indetectable; y/o a la cifra de células CD4+ es estable o elevada; después del final del tratamiento.

En el marco de la presente invención "*mantener una baja carga viral después del final del tratamiento*" significa mantener un nivel viral por debajo del detectable o tener un tiempo hasta el aumento del restablecimiento en al menos 2 semanas en comparación con TAR y TARAA.

40 Como se usa en el presente documento, la "*carga viral*" también se refiere al "*título viral*", y se puede determinar directa o indirectamente. Para referencia, la carga viral se refiere, en general, a:

- el número de copias de virus ARN o ADN por mL de una muestra de plasma;

- el número de partículas virales por mL de una muestra de plasma; y/o

- la actividad de una proteína relacionada con virus en una muestra de plasma.

45 Como se usa en el presente documento, la "*carga viral de VIH*" también se refiere al "*vítulo viral de VIH*", y se puede determinar directa o indirectamente. Para referencia, la carga viral, en general, se refiere a:

- el número de copias de ARN de VIH por mL de una muestra de plasma; y/o

- el número de partículas de VIH por mL de una muestra de plasma; y/o

- la actividad de una proteína relacionada con VIH en una muestra de plasma, que puede, por ejemplo, incluir determinar la actividad de la retrotranscriptasa (RT) en dicha muestra de plasma.

Para referencia, los métodos de determinación de la carga viral de VIH en una muestra incluyen:

- determinar el número de copias de ARN de VIH por mL de muestra; y/o
- 5 - determinar el número de partículas de VIH por mL de muestra; y/o
- determinar la actividad de una proteína relacionada con VIH en la muestra.

Preferentemente, la "*carga viral de VIH*" se refiere al número de copias de ARN de VIH por mL de una muestra de plasma.

- 10 Una baja carga viral es normalmente inferior a 500 copias/mL de plasma; que incluye entre 20 y 500 copias/mL de plasma, o 40 a 500 copias/mL de plasma, dependiendo del tipo y la sensibilidad de la prueba que se usa. Este resultado indica que el VIH no se está reproduciendo activamente y que el riesgo de progresión de la enfermedad es bajo.

Una baja carga viral puede consistir en una carga viral inferior a 500 copias/mL; que incluye inferior a 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 y 1 copias/mL de plasma.

- 15 Una carga viral indetectable para métodos rutinarios, en general, es inferior a 40 copias/mL de plasma, que incluye 20 copias/mL de plasma, en particular cuando se mide con un método y/o kits seleccionados de: COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test y COBAS® AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test comercializados por Roche Molecular Diagnostic o NucliSENS EasyQ®HIV-1 comercializado por Biomerieux Diagnostics.

- 20 Más particularmente, según este aspecto, la invención se refiere a dosis y regímenes de un derivado de quinolina de la fórmula (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento o la prevención de infección viral o retroviral, y en particular de infección por VIH, en donde la carga viral después del final del tratamiento se mantiene baja.

- 25 En otras palabras, la carga viral sigue preferentemente un nivel indetectable al menos dos semanas después del final del tratamiento, en comparación con el tratamiento por TAR o TARAA, que incluye al menos tres, cuatro, o cinco semanas después del final del tratamiento.

Esto significa que el derivado de quinolina de la fórmula (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, presenta un efecto terapéutico sorprendentemente de larga duración y ausencia de resistencia.

En particular, la semivida de eliminación se ha determinado en los ejemplos y es de aproximadamente 100 h (que varía desde aproximadamente 90 h hasta aproximadamente 110 h).

- 30 Según una realización particular, un derivado de quinolina de la fórmula (1) según la presente invención se puede administrar a diversas dosificaciones y régimen y en particular una vez al día, una vez cada tres días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada mes, a dosis que varían desde 25 hasta 1000 mg, en particular desde 25 hasta 700 mg, por ejemplo desde 25 hasta 500 mg, y más particularmente desde 25 hasta 300 mg, durante el periodo de tratamiento o como un tratamiento continuo.

- 35 Según una realización, el derivado de quinolina de la fórmula (1) según la presente invención se puede así administrar a dosis que varían desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 50 mg a 400 mg.

- 40 Debido a su larga semivida de eliminación, el derivado de quinolina se puede administrar, en particular, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez cada semana, una vez cada dos semanas o incluso una vez cada mes.

Un "tratamiento continuo" significa un tratamiento a largo plazo que se puede implementar con diversas frecuencias de administración, tal como una vez cada tres días, o una vez a semana, o una vez cada dos semanas o una vez cada mes.

- 45 El periodo de tratamiento, es decir, cuando el tratamiento es no continuo, puede variar entre 2 semanas y 8 semanas, que incluye 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 semanas.

- 50 Según **otra realización**, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por virus o afección relacionada con virus en el paciente, en particular una infección por VIH o una afección relacionada con VIH, para el que se ha establecido una disminución en la eficacia con un tratamiento antiviral, o antirretroviral, previo.

Como se usa en el presente documento, "se ha establecido una disminución en la eficacia del tratamiento anterior" puede ser indicativo de que cepas resistentes del virus aparecen durante dicho tratamiento anterior, no siendo dichas cepas luchadas por el agente anti-VIH.

5 En un modo no limitante, una ineficacia o disminución de la eficacia de un tratamiento anterior en un paciente puede ocurrir, por ejemplo, debido a que:

- el paciente se infecta con una cepa de virus, en particular una cepa de VIH, cuya replicación y/o infectividad se creía que estaba estabilizada o incluso era reducida, pero que ya no es sensible al tratamiento, que incluye tratamiento con TAR y TARAA; y/o
- el paciente se infecta con una cepa resistente a fármacos.

10 En particular, la definición engloba pacientes previamente tratados, de los cuales la carga viral de VIH y/o el nivel de la cifra de células CD4+ y/o el bajo establecimiento, así un valor de referencia, y que tras el tratamiento o después de presentar al menos uno de los siguientes:

- un aumento de la carga viral de VIH; y/o
- una disminución del nivel de la cifra de células CD4+; y/o

15 en donde la carga viral de VIH y/o el nivel de la cifra de células CD4+ se establece/n preferentemente en una muestra de plasma.

En tales casos, el establecimiento de la ineficacia o disminución de la eficacia de dicho tratamiento anterior se puede evaluar midiendo que la carga viral ha aumentado por encima del nivel detectable, en particular durante varias semanas consecutivas, por ejemplo durante al menos una o dos semanas, en particular al menos 3 semanas o 4

20 semanas de tratamiento con un agente antirretroviral, que incluye un agente anti-VIH, siendo la carga viral como se define en el presente documento anteriormente.

Alternativamente, el establecimiento de la ineficacia o disminución de la eficacia de dicho tratamiento anterior se puede evaluar por medición de la cifra de células CD4+ en plasma sanguíneo que ha disminuido (nuevamente) por debajo de 500 / mm³, en particular durante varias semanas consecutivas, por ejemplo durante al menos una o dos

25 semanas, en particular al menos tres semanas o cuatro semanas de tratamiento con un agente antirretroviral, que incluye un agente anti-VIH, definiéndose la cifra de células CD4+ con más detalles en el presente documento anteriormente.

Para referencia, una cifra de células CD4+ restaurada puede corresponder a una cifra de células CD4+ fisiológica (o "normal") que, en general, es igual o superior a 500 células CD4+/mm³ de plasma, que, en general, varía entre 500 y

30 1500 células CD4+/mm³ de plasma, aunque puede ser más baja para algunos individuos.

Por consiguiente, una baja cifra de células CD4+ incluye una cifra de células CD4+ inferior a 500 / mm³ en plasma sanguíneo, que incluye inferior a 450, 350, 300; 250; 200; 150 y 100/mm³.

Según **todavía otra realización**, la invención se refiere a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se define en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la

35 prevención de una infección por virus o afección relacionada con virus en el paciente, en particular una infección por VIH o una afección relacionada con VIH, en donde el paciente se infecta por una cepa resistente a fármacos.

La aparición de una cepa resistente a fármacos en un paciente puede ser una consecuencia de o:

- selección de una cepa resistente a fármacos de dicho paciente después de un tratamiento anterior, como se desvela anteriormente; y/o
- 40 - primo-infección del paciente con una cepa resistente a fármacos.

En particular, los métodos anteriormente mencionados son adecuados para tratar o prevenir una infección viral o una afección relacionada con virus, por ejemplo en individuos resistentes a lamivudina (3TC), resistentes a tenofovir, resistentes a raltegravir y resistentes a azidotimidina (AZT).

El compuesto derivado de quinolina según la invención también es particularmente adecuado para tratar o prevenir

45 una infección viral o una afección relacionada con virus en individuos resistentes al tratamiento, que incluye individuos infectados con una cepa resistente al VIH, que incluye individuos resistentes a TARAA y resistentes a TAR.

Debido a la amplia eficiencia del derivado de quinolinas de la invención, ahora es posible proporcionar novedosas estrategias de tratamiento, incluso para pacientes primo-infectados con cepas no tratables de otro modo.

Como se usa en el presente documento, "*resistencia a fármacos contra el VIH*" se refiere a la capacidad del VIH para mutar y reproducirse él mismo en presencia de fármacos antirretrovirales.

5 Para referencia, una "*cepa del VIH resistente a fármacos*" se puede determinar midiendo la actividad de la retrotranscriptasa (RT) en CMSPs humanas con la cepa probada, y luego se trata con el compuesto o combinación de compuesto para el que se sospecha una resistencia.

Por consiguiente, el paciente no ha sido tratado necesariamente previamente por un tratamiento antiviral, que incluye tratamiento antirretroviral o incluso un tratamiento anti-VIH diferente de dicho derivado de quinolina.

10 Por consiguiente, la invención se refiere además a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha definido anteriormente, o uno cualquiera de sus metabolitos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un paciente, en donde: se mantiene una carga viral baja o indetectable y/o se mantiene o restaura una cifra de células CD4+ después del final del tratamiento, y para el que el paciente no se ha tratado previamente por un tratamiento antirretroviral, que incluye un tratamiento anti-VIH.

15 Por consiguiente, la invención se refiere además a un derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha definido anteriormente, o uno cualquiera de sus metabolitos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH o una afección relacionada con VIH en un paciente, en donde el paciente se infecta por una cepa de VIH resistente a fármacos y para el que el paciente no se ha tratado previamente por un tratamiento antirretroviral.

Los ejemplos de la cepa del VIH resistente a fármacos se seleccionan de: mutantes de la cepa NL4.3, mutantes de K103N (resistente a efavirenz), K65R (resistente a tenofovir y 3TC) y M184V (resistente a 3TC), cepas de VIH-1 B y seleccionadas de Ad8 y AdaM; y cepas clínicas seleccionadas de CRF01, CRF02 y CRF06.

20 Las cepas resistentes típicas se describen más particularmente en Pinar Iyodogan et al. ("Current Perspectives on HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance", *Viruses* 2014, 6, 4095-4139; doi10.3390/4095) y se describen adicionalmente a continuación.

En particular, la cepa del virus puede ser una cepa resistente a un fármaco o un tratamiento que comprende la administración de un fármaco seleccionado de tratamientos con TAR y/o TARAA, y/o que incluyen

- 25 (i) inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INRTs), también denominados análogos nucleosídicos, tales como abacavir, emtricitabina y tenofovir;
- (ii) inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRTs), tales como efavirenz, etravirina y nevirapina;
- (iii) inhibidores de la proteasa (IPs), tales como atazanavir, darunavir y ritonavir;
- 30 (iv) inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida y maraviroc;
- (v) inhibidores de la integrasa, tales como dolutegravir y raltegravir.

y combinaciones de los mismos.

Por consiguiente, una cepa de VIH resistente a fármacos engloba INRTs, INNRTs, IPs, inhibidores de la entrada y cepas del VIH resistentes a inhibidores de la integrasa.

35 Se conocen en la técnica cepas resistentes e incluyen, en un modo no limitante, cepas que llevan una mutación de resistencia como se desvela en las bases de datos de fármacos de la Sociedad Internacional de Antivirales – EE. UU. (IAS-USA) y de VIH de Stanford.

Las cepas del VIH resistentes típicas incluyen cepas que llevan una mutación de resistencia seleccionada de:

- 40 - M41; K65; D67; K70; L74; Y115; M184 (incluyendo M184 V/I); L210; T215; K219; como principales mutaciones de resistencia a INRTs;
- M41; A62; D67; T69; K70; V75; F77; F116; Q151; L210; T215; K219; como mutaciones de resistencia a multi-INRTs;
- V90; A98; L100; K101; K103; V106; V108; E138; V179; Y181; Y188; G190; H221; P225; F227; M230; como principales mutaciones de resistencia a INNRTs;
- 45 - L10; V11; G16; K20; L24; D30; V32; L33; E34; M36; K43; M46; I47; G48; I50; F53; I54; Q58; D60; I62; L63; I64; H69; A71; G73; L74; L76; V77; V82; N83; 184; 185; N88; L89; L90; I93 como principales mutaciones de resistencia a inhibidores de la proteasa;
- T66; L74; E92; T97; E138; G140, Y143; S147; Q148; N155 como principales mutaciones de resistencia a inhibidores de la integrasa;

- G36; I37; V38; Q39; Q40; N42; N43 como principales mutaciones de resistencia a inhibidores de la entrada; y combinaciones de los mismos.

5 Es digno de mención que en la técnica se conocen y también se consideran por la invención sub-categorías particulares de cepas mutantes/resistentes, que incluyen mutaciones puntuales tales como sustituciones de un nucleótido con otro.

10 Los ejemplos de fármacos para los que se han encontrado cepas del VIH resistentes a fármacos incluyen: zidovudina, lamivudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, abacavir, zalcitabina, tenofovir, racivir, amdoxovir, apricitabina, elvucitabina, efavirenz, nevirapina, etravirina, delavirdina, rilpivirina, tenofovir, fosalvudina, amprenavir, tipranavir, indinavir, saquinavir, fosamprenavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, nelfinavir, lopinavir, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc, y combinaciones de los mismos.

En particular, la cepa de VIH que se trata puede ser resistente a lamivudina (3TC), tenofovir, raltegravir, zidovudina (AZT), nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y combinaciones de los mismos.

Se consideran tanto usos como métodos, en el sentido de la invención.

15 Así, la invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una infección por virus o afección relacionada con virus en un paciente, que incluye infección por VIH, que consiste en administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad eficaz del derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente, en donde dicho método permite mantener una baja carga viral después del final del tratamiento.

20 Así, la invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una infección por virus o afección relacionada con virus en un paciente, que incluye infección por VIH, que consiste en administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad eficaz del derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente; y entonces finalizar dicho tratamiento cuando: la carga viral es baja o indetectable; y/o se mantiene o se restaura el nivel de la cifra de células CD4+.

25 Así, la invención también se refiere a un método de tratamiento o la prevención de una infección viral, en particular una infección por VIH, que consiste en administrar a un paciente para el que se ha establecido una ineficacia o disminución en la eficacia de un tratamiento antiviral (o antirretroviral) previo, una cantidad eficaz del derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente.

Así, la invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una infección viral, en particular una infección por VIH, que consiste en administrar a un paciente infectado por una cepa resistente a fármacos, una cantidad eficaz del derivado de quinolina de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente.

30 Según algunas realizaciones, la invención se refiere además a un método de tratamiento de una infección por VIH o afección relacionada con VIH en un paciente, que consiste en:

(i) administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un derivado de quinolina de la fórmula (1), tratando así el paciente;

(ii) finalizar el tratamiento;

35 (iii) opcionalmente medir la carga viral y/o la cifra de células CD4+ en dicho paciente después de finalizar el tratamiento; en donde preferentemente:

- se mantiene una carga viral baja o indetectable; y/o

- una cifra de células CD4+ es estable o elevada; después del final del tratamiento;

40 (iv) opcionalmente, administrar otra vez a dicho paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un derivado de quinolina de la fórmula (1) si la carga viral no es baja o indetectable y/o la cifra de células CD4+ es reducida.

Un compuesto según la presente invención se puede implementar dentro de una composición farmacéutica que puede contener una cantidad eficaz de dicho compuesto, y uno o más excipientes farmacéuticos.

45 Los excipientes anteriormente mencionados se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

En este contexto, pueden estar presentes en cualquier forma farmacéutica que es adecuada para administración enteral o parenteral, en asociación con excipientes apropiados, por ejemplo en forma de comprimidos simples o recubiertos, gelatina dura, cápsulas de cubierta blanda y otras cápsulas, supositorios, o bebibles, tales como suspensiones, jarabes, o disoluciones o suspensiones inyectables.

Se puede usar cualquier vía de administración. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (1) se pueden administrar por vía oral, parenteral, intravenosa, transdérmica, intramuscular, rectal, sublingual, mucosa, nasal, u otros medios. Además, el compuesto de la fórmula (1) se puede administrar en una forma de composición farmacéutica y/o forma farmacéutica unitaria.

5 En particular, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por vía oral y/o por vía parenteral.

Según una realización a modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por vía oral.

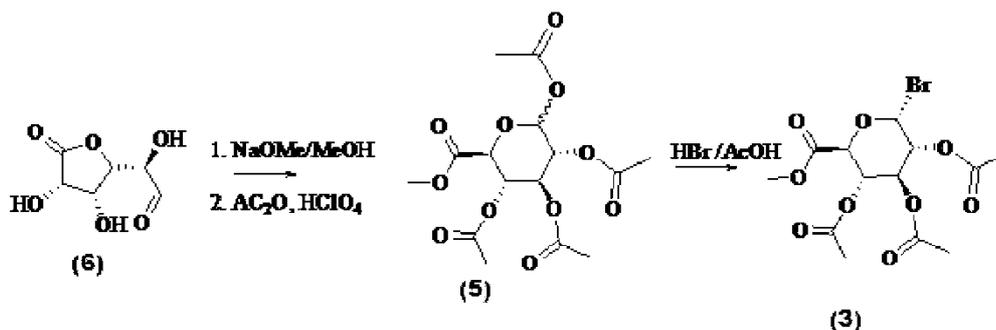
10 Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos (incluyendo comprimidos de rápida disolución y de liberación retardada), polvo, jarabes, suspensiones y disoluciones orales para administración parenteral, y son más particularmente cápsulas.

La composición farmacéutica también puede contener otro fármaco para el tratamiento de VIH, bien conocido por el experto en la técnica, en combinación con un compuesto según la presente invención.

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustraciones y de ninguna forma limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-D-glucopiranosiluronato de metilo - compuesto (3)



20 A un compuesto de D-glucurono-6,3-lactona (6) (48,6 g, 276 mmoles) comercialmente disponible se añadió metanol anhidro (500 mL) y Na metálico (200 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó bajo N₂ durante 5 h. La disolución se trató con resina Amberlite® IR-120 (I_r) hasta pH 3. Después de la filtración, el disolvente se retiró a vacío dando una goma amarilla. El residuo se disolvió parcialmente en Ac₂O (100 mL), y se añadió gota a gota una disolución de HClO₄ (0,1 mL) en Ac₂O (1 mL) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la disolución no superara 40 °C. Entonces se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA bajo N₂. El producto se disolvió a continuación en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, H₂O, y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄.

El disolvente se retiró a vacío proporcionando el compuesto intermedio de *per-O*-acetato (5) (96,5 g, 93 %) como una goma blanca con una relación α/β de 75:25. Los datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo con los datos espectroscópicos previamente informados (1)

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): α -anómero 6,42 (d, 1 H, J = 3,9 Hz, 1H); 5,54 (dd, 1 H, J₁ = 10,0, J₂ = 9,7 Hz, 1H); 5,24 (dd, 1 H, J₁ = 10,2, J₂ = 9,7 Hz, 1 H); 5,14 (dd, 1 H, J₁ = 10,0, J₂ = 3,9 Hz, 1H); 4,43 (d, 1 H, J = 10,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3 H, CO₂Me); 2,21, 2,06, 2,03 (3 s, 12 H, 4 OAc).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): β -anómero 5,75 (d, 1 H, J = 7,8 Hz, 1 H); 5,32 - 5,09 (m, 3 H); 4,16 (d, 1 H, J = 9,3 Hz, H-5); 3,73 (s, 3 H, CO₂Me); 2,10, 2,02, 2,01 (3 s, 12 H, 4 OAc).

35 Al compuesto de *per-O*-acetato (5) obtenido anteriormente (7,73 g, 20,54 mmoles) bajo N₂ a 0 °C se añadió 45 % de HBr en ácido acético (25 mL) gota a gota. El matraz redondo se dispuso dentro de un desecador y se agitó a 4 °C durante 48 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se vertió sobre hielo (50 g). La disolución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 mL), salmuera (50 mL), H₂O (100 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 de hexanos/acetato de etilo) proporcionando el compuesto de bromuro de glucuronosilo (3) (3,50 g, 43%) como una goma rosa. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C estuvieron de acuerdo con los datos de la bibliografía (Bollenback, G.N., Long, J.W., Benjamin, D.G., Lindquist, J.A., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77,3310).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 6,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 5,62 (dd, J₁ = 9,9, J₂ = 9,9 Hz, 1H); 5,25 (dd, J₁ = 10,2, J₂ = 9,9 Hz, 1H); 4,86 (dd, J₁ = 9,9, J₂ = 4,1 Hz, 1 H); 4,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3 H, CO₂Me); 2,11, 2,06, 2,05 (3 s, 9 H, 3 OAc).

Ejemplo 2: Producción de compuesto de β -glucurónidos protegidos (4)

5 A una disolución del compuesto (2) (10 g, 25,72 mmoles) en tolueno anhidro (300 mL) se añadió carbonato de cadmio (2,6 g, 15,12 mmoles), y todo se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 12 horas. Después del enfriamiento se añadió α -acetobromoglucuronato de metilo III (10,3 g, 25,94 mmoles), y todo se sometió a reflujo adicional durante 24 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 95/05. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El residuo aceitoso se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/02 dando el compuesto de glucurónido protegido (4) (3,5 g, 5,35 mmoles) como una espuma blanca.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,75 (dd, J_1 = 7,53 Hz, J_2 = 1,18 Hz, 1H); 7,56 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,18 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,43 Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,50 (d, J = 8,65 Hz, 1H); 5,47 (t, J = 9,44 Hz, 1H); 5,18 (t, J = 9,44 Hz, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,35 (d, J=10,20 Hz, 1H); 3,71 (s, 3 H, CO_2Me); 2,05, 1,95, 1,94 (3 s, 9 H, 3 OAc).

Ejemplo 3: Producción de N- β -glucurónido de compuesto de 8-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina (1)

15 Se añadió peróxido de hidrógeno (30%, 10,4 mL) a una suspensión con agitación de hidróxido de litio monohidratado (4,73 g, 112 mmoles) en agua (44 mL), formando una disolución en el plazo de 3-4 minutos. La mezcla se agitó durante 10 min, adicionales y luego se añadió a una disolución con agitación del compuesto (4) (3,4 g, 5,2 mmoles) en THF (140 mL). Se formó un precipitado en el plazo de 15 min, y la mezcla se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio después de 75 min, estando completa la reacción como se evalúa por CCF después de 45 min.

20 La mezcla se acidificó hasta pH 2,5 con ácido clorhídrico 1 M y el producto en bruto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró a presión reducida dejando glucurónido cromatográficamente puro 2 (2,5 g, 4,86 mmoles, 93 %) que se sometió a cromatografía dando un sólido amarillo.

25 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,81 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H); 7,74 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,77 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,97 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 7,75 Hz, 1H); 6,50 (d, 1 H, J = 9,2 Hz, 1H); 6,34 (d, 1 H, J = 8,2 Hz, 1H); 5,17 (ancho, 2H); 3,78 (d, 1 H, J=9,4 Hz, 1H); 3,14-3,48 (m, 4H).

RMN ^{13}C (133 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 171,25; 157,07; 148,08; 142,86; 138,91; 133,11; 130,27; 130,02; 127,38; 125,37; 123,66; 122,58; 121,84; 119,29; 112,47; 84,27; 78,32; 72,35; 70,18

Ejemplo 4: Los compuestos de la fórmula (1) y (2) interactúan con el complejo de CBC y promueven la interacción de CBP20 con CBP80.

1. Material y métodos

A. Preparación del complejo recombinante de CBC para estudios *in vitro*.

35 Se prepara el complejo recombinante de CBC, que comprende CBP20 y CBP80, según el protocolo que se ha descrito en Worch, R. et al. (Specificity of recognition of mRNA 5' cap by human nuclear cap-binding complex. RNA 11, 1355-1363 (2005)).

B. Marcado del Compuesto 1 con un resto fotoactivable e inducción de puente covalente dependiente de la dosis.

El Compuesto 1 puede formar un puente covalente con el complejo de CBC purificado después de 15 min de irradiación con luz UV a 365 nm.

C. Ensayo de cambio de movilidad en el gel

40 Se incubó CBC humano recombinante con un sustrato de ARN con caperuza en presencia de concentraciones crecientes de compuesto 1 o compuesto 2 o un análogo de caperuza de m(7)GpppG y se analizó por electroforesis en gel nativa para resolver los diferentes ARN y complejos de ARN-proteína según Mazza et al. (Large-scale induced fit recognition of an m(7)GpppG cap analogue by the human nuclear cap-binding complex. EMBO J. 21, 5548-5557 (2002)).

45 D. Proteólisis limitada en el complejo de CBC

Se ha establecido proteólisis limitada del complejo de CBC según el protocolo descrito en Mazza et al. (Large-scale induced fit recognition of an m(7)GpppG cap analogue by the human nuclear cap-binding complex. EMBO J. 21, 5548-5557 (2002)).

E. Análisis de espectrometría de masas.

50 Se ha establecido análisis de espectrometría de masas del complejo de CBC según el protocolo descrito en Schirle et al. (Mass spectrometry-based proteomics in preclinical drug discovery. Chem Biol., 19:72-84 (2012)).

Se separaron proteínas en geles de SDS-PAGE (4-15 % de poliacrilamida, Mini-PROTEAN® TGX™ Precast Gels, Bio-Rad, Hercules EE. UU.) y se tiñeron con tinción azul de Page (Fermentas). Se cortaron carriles de gel en 3 trozos de gel y se destiñeron con tres lavados en 50 % de acetonitrilo y TEABC 50 mM (bicarbonato de trietilamonio). Después de la reducción de proteínas (con ditiotreitól 10 mM en TEABC 50 mM a 56 °C durante 45 min) y alquilación (yodoacetamida TEABC 55 mM a temperatura ambiente durante 30 min), las proteínas se digirieron en gel usando tripsina (1 µg/banda, Gold, Promega, Madison USA) como se describe previamente en Shevchenko et al. (Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels. Anal. Chem. 1996, 68 (5), 850-8; 1996). Se deshidrataron productos digeridos en una centrifugadora a vacío y se redujeron hasta 4 µL.

Se analizaron los péptidos generados en línea usando HPLC-nano-ionización de nanoflujo por electropulverización en un espectrómetro de masas Q-Exactive (ThermoScientific, Waltham EE. UU.) acoplado con un aparato Ultimate 3000 RSLC (Thermo Fisher Scientific). La desalación y preconcentración de las muestras se realizaron en línea en una precolumna Pepmap® (0,3 mm x 10 mm). Se usó un gradiente que consistía en 0-55 % de B durante 35 min y 90 % de B durante 10 min (A = 0,1 % de ácido fórmico en agua; B = 0,1 % de ácido fórmico, 80 % de acetonitrilo en agua) a 300 nL/min para eluir péptidos de la columna de fase inversa capilar (0,075 mm x 150 mm) (Acclaim PepMap® RSLC, Thermo Fisher Scientific), provista de un emisor PicoTip de sílice sin recubrir (NewObjective, Woburn, EE. UU.). Se electropulverizaron en línea péptidos eluidos a una tensión de 1,9 kV en un espectrómetro de masas Q-Exactive. Se adquirieron espectros de EM (*m/z*, 400-2.000) usando el software Xcalibur (v 3.0, Thermo Fisher Scientific) en el modo de ión positivo con una resolución de 70.000 para el barrido de iones precursores. Para todas las mediciones de barridos completos con el detector Orbitrap se usó un ión de masa conocida del aire ambiente (*m/z* 445,120024) como calibrador interno como se describe en Olsen et al. (Parts per million mass accuracy on an Orbitrap mass spectrometer via lock mass injection into a C-trap. Mol. Cell. Proteomics 4, 2010-2021; 2005). Se adquirieron espectros de EM/EM en el modo de adquisición dependiente de datos, en el que los 10 principales iones precursores más abundantes con tiempo máximo de integración de 250 ms y un valor objetivo de 3×10^6 iones. La fragmentación de péptidos se realizó por disociación colisional de mayor energía establecida a 26 V de energía colisional normalizada. Se adquirieron los EM/EM a una resolución de 17.500, con un valor objetivo de 1×10^5 iones y un tiempo de integración máximo de 120 ms.

Se buscaron por comparación todos los EM/EM con la base de datos CPS de *homo sapiens* (85.895 secuencias y secuencias específicas de CBP80-CBC20, edición septiembre de 2014, <http://www.uniprot.org/>) usando el software Proteome Discoverer v1.4 (Thermo Fisher Scientific) y el algoritmo Mascot v2.5 (<http://www.matrixscience.com/>) con especificidad por enzima tripsina y una escisión perdida de tripsina. Se estableció la carbamidometilación como la modificación de cisteína fija y se estableció la oxidación como la modificación de metionina variable para búsquedas. Se establecieron las tolerancias de masa en EM y EM/EM a 5 ppm y 0,5 Da, respectivamente. El manejo y la validación de datos de espectrometría de masas se realizaron usando el software Proteome Discoverer (umbral de significancia de Mascot $p < 0,05$, con un mínimo de un péptido por proteína).

Además de las identificaciones de proteínas/péptidos, se usó el software Skiline v2.6 (<http://proteome.gs.washington.edu/software/skiline>) para procesar los cromatogramas de intensidad de iones de péptidos específicos de datos de espectros de masas de barrido completo (MS1) adquiridos durante los experimentos proteómicos de EM/EM por HPLC, como se describe en MacLean et al. (Effect of collision energy optimization on the measurement of peptides by selected reaction monitoring (SRM) mass spectrometry. Anal Chem 82, 10116-10124; 2010).

2. Resultados

Usando un derivado de **Compuesto 2** que tiene un resto fotoactivable y competición con el **Compuesto 2** por CBP20 y CBP80 (CBC) recombinantes purificados, los presentes inventores descubrieron que el **Compuesto 2**, en sí, es capaz de inducir el puente covalente dependiente de la dosis entre CBP20 y CBP80, después de la irradiación UV y este complejo se puede resolver por SDS-PAGE. Los mismos resultados se obtuvieron con el **Compuesto 1** glucuronidado, el derivado más soluble del **Compuesto 2** que se produce como metabolito usando hepatocitos humanos.

El análisis de espectrometría de masas de gel purificado CBP20, CBP80 y el complejo de CBC (80 y 20) purificados en gel mostraron que la digestión con tripsina del complejo de CBC (CBP80 y CBP20) dio lugar a todos los péptidos predichos, excepto el péptido en la **posición 37-66 de CBP20** que se representó reproduciblemente bajo o ausente. Sin embargo, la digestión individual con tripsina de o CBP20 o CBP80 de la misma muestra dio lugar a todos los péptidos predichos. Notablemente, el **péptido 37-66** en la estructura cristalina de CBC (Mazza et al.; Crystal structure of the human nuclear cap binding complex. Mol. Cell 8, 383-396 (2001)) corresponde a la interfase entre CBP20 y CBP80, que podría ser el sitio de interacción entre el **Compuesto 2** y CBC.

Sin embargo, ni el **Compuesto 2** ni su metabolito el **Compuesto 1** afectaron la unión del complejo de CBC a la sonda de ARN con caperuza en un ensayo de cambio de movilidad en el gel. Aunque se completó el complejo entre CBC y ARN con caperuza por m^7GpppG , no se observó competición con el **Compuesto 1 o 2** en ninguna concentración probada, confirmando que ambos **Compuestos** no interaccionan con el sitio de unión a caperuza de CBP20 (**Fig. 1A y 1B**).

Aquellos resultados soportan así completamente un mecanismo de acción común entre el Compuesto 1 y 2. Los resultados también soportan que ambos **Compuestos** se unen directamente al complejo de CBC, pero no interfieren con la unión a la caperuza ni exportan los transcritos de pol II en volumen, mientras que se previene la exportación de ARN viral, que incluye la exportación mediada por Rev de ARN viral.

5 **Ejemplo 5: Potencia de los Compuestos 1 para inhibir la producción de VIH-1 en células infectadas por macrófagos.**

1. Material y métodos

A. Cultivo celular e infección

Se obtuvieron capas leucocíticas de individuos VIH-negativos del centro de donación de sangre local en Zurich, Suiza (<http://www.blutspendezurich.ch/>) y el Centre de transfusion sanguine Montpellier. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (CMSPs) humana por centrifugación en gradiente con Ficoll (Axis-Shield PoC AS). Las células se han cultivado entonces a 37 °C, 5 % de CO₂, a una densidad de 1x10⁶ células/mL en medio RPMI Glutamax (Life Technologies Ref 61870-010) complementado con 10 % de suero de ternero fetal (FCS) (Thermo Fischer Ref SV30160.03), 1000 U/mL de IL2 (Peprotech Ref 200-02) y 5 µg/mL de PHA (Roche Ref 1249738) para activación. Tres días después, las células se han reunido y resuspendido hasta una densidad de 1x10⁶ células/mL en medio RPMI Glutamax complementado con 10 % de suero de ternero fetal (FCS) 1000 U/mL de IL-2 para infección. Se ha realizado infección por VIH-1 con 10 µg de la cepa de VIH Ada-M R5 por mL de células durante 4 horas. Entonces se centrifugaron las células y se resuspendieron hasta una densidad de 1x10⁶ células/mL en medio complementado con fármaco solubilizado en DMSO diluido (Sigma Ref D4818) según una concentración de DMSO final de 0,05 %. Se trataron las células durante 6 días con un cambio de medio parcial en el día 3. Se realizó por ELISA la valoración de p24 de VIH de sobrenadante de cultivo celular con el kit Ingen Innotest (Ingen Ref 80564) según instrucciones del fabricante.

Para generar macrófagos derivados de monocitos (MDMs), se aislaron monocitos usando microperlas CD14 (catálogo N° 130-050-201; Miltenyi) y se cultivaron en medio X-VIVO10 (Lonza) complementado con GM-CSF 1000 U/mL y M-CSF 100 ng/mL durante 6 días. Los monocitos se sembraron a una cifra de células de 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Después de 6 días se sustituyó el medio con X-VIVO10 sin citocinas. Después de 2 días, los macrófagos se trataron con el **Compuesto (1)** durante la noche y al día siguiente se infectaron con virus Yu-2 durante 6 horas, se lavaron con PBS y se cultivaron en medio que contenía los compuestos durante 12 días. El sobrenadante para ELISA de p24 se recogió 2 veces a la semana.

30 2. Resultados

La **Figura 2** ilustra los resultados. El gráfico en la parte inferior y a la derecha reúne los resultados de los otros tres gráficos. "Comp. (1)", significa compuesto de la fórmula (1).

Se trataron células con 1,5 µM hasta 30 µM y se monitorizaron los niveles de antígeno p24 en sobrenadante de cultivo durante un periodo de 12 días (R-10 corresponde a células sin tratar) (**Figura 2**). De forma interesante, el **Compuesto (1)** bloqueó eficientemente la replicación del virus y en un modo dependiente de la dosis alcanzando niveles de inhibición de hasta 60 % en macrófagos primarios a 30 µM.

Los resultados proporcionan evidencia de que el Compuesto (1) de la invención tiene baja toxicidad, pero sigue siendo adecuado para inhibir la replicación del VIH-1, en macrófagos.

40 **Ejemplo 6: Parámetros farmacocinéticos (FC) del Compuesto (1) después de una única administración por vía oral del Compuesto (2).**

1. Material y métodos

1.1 Grupo de pacientes

El presente documento detalla los resultados farmacocinéticos (FC) obtenidos en un estudio el primero en el hombre con el Compuesto (2) que consiste en una dosis ascendente oral única en varones sanos. Se investigaron cuatro (4) niveles de dosis (50, 100, 150 y 200 mg).

A cada nivel de dosis, se incluyeron 6 sujetos y recibieron una dosis oral individual del compuesto (2) de manera que participaron un total de 24 sujetos en el estudio y lo completaron. No se identificó desviación del estudio en el momento del análisis FC y así todos los sujetos se incluyeron en el análisis FC.

En este estudio, se midieron los niveles en plasma del Compuesto (1).

50 El muestreo de sangre para FC se definió inicialmente hasta 48 h después de la dosis. Además de los primeros resultados después de la administración única por vía oral de 50 mg de Compuesto (2) que muestran que el Compuesto (1) presentó una semivida ($t_{1/2}$) terminal larga, se decidió aumentar el seguimiento FC añadiendo 3 muestras de sangre recogida hasta 45 días después de la administración del Compuesto (2).

Se programan muestras de sangre para la evaluación de los niveles del Compuesto (1) en plasma en los siguientes puntos de tiempo:

- **Día 1** pre-dosis, 0,33, 0,66, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 4,00, 6,00, 8,00, 10,00 y 12,00 h post-dosis;
- **Día 2** 24,00 y 36,00 h post-dosis;
- **Día 3** 48,00 h post-dosis;
- **Día 10** 240 h post-dosis;
- **Día 24** 576 h post-dosis;
- **Día 45** 1080 h post-dosis.

1.2 Farmacocinética

5 Se procesaron concentraciones plasmáticas mediante el software FC para la generación de datos FC. Los parámetros FC se calcularon por análisis no compartimental (NCA), usando Phoenix® WinNonlin® (Pharsight Corporation) ejecutado en un ordenador personal.

Para el cálculo de los parámetros FC y características se aplicaron las siguientes reglas:

- 10 • Se usaron para el análisis FC todas las concentraciones plasmáticas validadas proporcionadas al farmacocinético.
- Se usaron los momentos de tiempo de muestreo de sangre real relacionados con la administración precedente.
- 15 • En los momentos de tiempo en el tiempo de desfase entre tiempo cero y la primera concentración igual o superior al límite de cuantificación (LOQ), las concentraciones por debajo de LOQ se establecieron a cero (0). Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (BLOQ) entre 2 concentraciones iguales o superiores a LOQ se consideraron datos faltantes. Se usaron las concentraciones finales BLOQ en los cálculos.
- Si faltó la concentración pre-dosis, se estableció arbitrariamente a cero (0) suponiendo que los resultados esperados hubieran sido BLOQ.

20 Para cada sujeto que recibió el tratamiento activo en cada cohorte, se obtuvieron los siguientes parámetros FC del Compuesto (1):

C_{máx} Se obtuvo la máxima concentración observada medida en plasma directamente de los datos de concentración-tiempo.

25 **t_{máx}** El tiempo al que fue evidente C_{máx}, identificado por inspección de la concentración de fármaco en plasma frente a los datos de tiempo por Phoenix® WinNonlin®.

ABC_{0-t} Se calculó el área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero (pre-dosis) hasta el tiempo de la última concentración cuantificable usando un método trapezoidal lineal.

30 **ke** Se estimó la constante de velocidad de eliminación plasmática terminal a partir del análisis de regresión lineal logarítmica de la fase terminal del perfil concentración plasmática-tiempo. El número de puntos incluidos en la fase terminal se determinó por inspección visual de los gráficos semilogarítmicos de los perfiles concentración plasmática-tiempo (al menos 3).

35 **ABC_{0-∞}** Se calculó el ABC del tiempo 0 hasta el infinito como $ABC_{0-∞} = ABC_{0-t} + ABC_{t-∞}$, donde ABC_{0-t} es el área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero (pre-dosis) hasta el momento de la última concentración cuantificable calculada usando un método trapezoidal lineal logarítmico y $ABC_{t-∞} = C_t/ke$, donde C_t es la concentración medida en el tiempo de la última concentración cuantificable t. La parte extrapolada de $ABC_{0-∞}$ debe ser < 20 % para que el valor se considere fiable.

40 **t_{1/2}** Se calculó la semivida de eliminación terminal aparente como $\ln 2/ke$, donde ke es la constante de velocidad de eliminación durante la fase terminal determinada por la regresión lineal logarítmica obtenida en al menos las 3 últimas concentraciones cuantificables y usando tiempos de muestreo de sangre reales. El coeficiente de correlación para la bondad del ajuste de la línea de regresión a través de los puntos de datos debe ser 0,8500 o más alto, para que el valor se considere fiable.

2. Resultados

5 Después de la administración única por vía oral del Compuesto (2), independientemente de la dosis, la biotransformación del Compuesto (2) en el Compuesto (1) es rápida y aparece como un metabolismo principal del fármaco puesto que las concentraciones plasmáticas del Compuesto (1) son notablemente superiores a las del fármaco original. La primera concentración de Compuesto (1) cuantificable se observa, en general, 40 min después de la dosis (20 sujetos de los 24), antes en un caso (20 min después de la dosis para el sujeto N° 306) y después en 3 casos (1 h después de la dosis para el sujeto N° 102, N° 106 y N° 406).

10 Entonces, las concentraciones plasmáticas aumentan hasta $C_{m\acute{a}x}$ que ocurre, en general, 4 h después de la dosis (2/3 de los sujetos), pero que varía desde 3 h después de la dosis (2 casos) hasta 6,00 h después de la dosis (6 casos). La disminución de las concentraciones plasmáticas de Compuesto (1) es baja y se puede seguir hasta 24 a 45 días después de la administración del fármaco.

En todos los casos, se determinan valores FC con una exactitud muy buena y el área bajo la curva (ABC) fue muy limitada, por tanto, todos los parámetros FC de todos los sujetos son fiables y se usan para evaluación estadística adicional.

15 Se presentan concentraciones plasmáticas individuales por nivel de dosis. La estadística descriptiva para las concentraciones plasmáticas se presenta como media y desviación estándar (DE) y se calcularon si al menos 2/3 (es decir, 4 de los 6) de los valores de plasma por punto de tiempo estuvieron por encima del límite de cuantificación (LOQ).

20 La estadística descriptiva de los parámetros FC se presentó como valores de media aritmética, DE, coeficiente de variación (% de CV), mediana, mínimo (Mín) y máximo (Máx) y media geométrica (MG).

La estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos (FC) derivados del Compuesto (1) después de la administración única por vía oral de 50 a 200 mg de Compuesto (2) se resume a continuación, en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resumen de estadística descriptiva de los parámetros FC del Compuesto (1) después de la administración única por vía oral de 50 a 200 mg del Compuesto (2)

| Dosis (mg) | | $C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL) | $t_{m\acute{a}x}$ (h) | ABC _{0-t} (ng.h/mL) | ABC _{0-∞} (ng.h/mL) | t1/2 (h) |
|------------|-------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| 50 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Media | 2626,67 | 4,00 | 208810,90 | 211777,45 | 97,30 |
| | DE | 754,26 | 4,00-4,00 | 86272,80 | 90391,66 | 19,96 |
| | MG | 2536,08 | - | 196037,86 | 198171,39 | 95,69 |
| 100 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Media | 5716,67 | 4,00 | 498879,23 | 505290,05 | 111,30 |
| | DE | 2150,08 | 4,00-6,00 | 206400,78 | 203392,76 | 10,81 |
| | MG | 5403,19 | - | 467828,81 | 475563,80 | 110,85 |
| 150 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Media | 9243,33 | 4,00 | 659186,04 | 664063,50 | 99,18 |
| | DE | 4622,37 | 3,00-4,00 | 398823,55 | 401716,80 | 28,24 |
| | MG | 8272,56 | - | 559712,00 | 563290,73 | 95,70 |
| 200 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Media | 7906,67 | 6,00 | 558711,56 | 560431,14 | 89,55 |
| | DE | 6167,27 | 4,00-6,00 | 395064,74 | 396155,03 | 19,17 |
| | MG | 5895,95 | - | 436350,02 | 438116,45 | 87,81 |

*: mediana e intervalo (mín-máx)

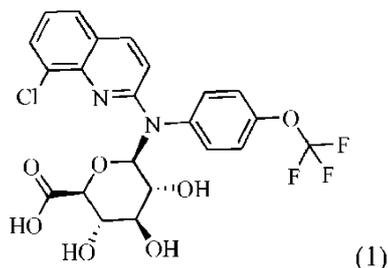
La mediana de $t_{\text{máx}}$ fue comparable a través de niveles de dosis que variaron desde 4 hasta 6 h después de la dosis con una variabilidad interindividual muy baja.

5 La variabilidad interindividual de $C_{\text{máx}}$ y ABCs tendió a aumentar con las dosis del Compuesto (2), estando por debajo de 50 % para los 2 niveles de dosis más bajos y alcanzando 70 a 80 % a 200 mg. Se puede observar que los valores $C_{\text{máx}}$ y ABCs estuvieron dentro del mismo intervalo para los sujetos de la cohorte de 200 mg.

La $t_{1/2}$ del Compuesto (1) fue aproximadamente comparable en términos de valores medios y la variabilidad desde 50 hasta 200 mg estuvo entre 90 y 110 h.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de quinolina de la fórmula (1)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

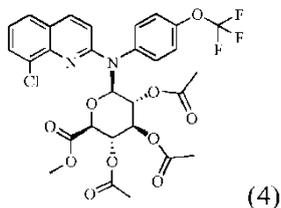
5 2. El derivado de quinolina según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

3. La fórmula (1) de quinolina según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de un infección viral o retroviral y en particular SIDA o una afección relacionada con el SIDA o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

10 4. Composición farmacéutica que comprende el derivado de quinolina según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

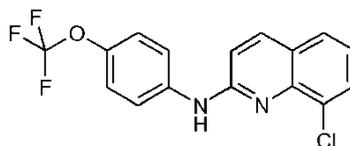
5. Medicamento que comprende el derivado de quinolina según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 6. Proceso de preparación de un derivado de quinolina según la reivindicación 1, que comprende la etapa para tratar el compuesto (4)

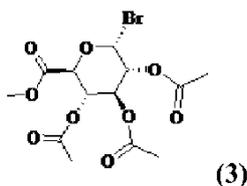


en una disolución de hidroperóxido de litio, por ejemplo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxina, opcionalmente precedido por una etapa de obtener un compuesto (4) que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2)

20

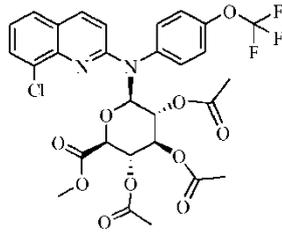


con un compuesto de la fórmula (3):



en presencia de un metal pesado sal tal como sal de cadmio, por ejemplo carbonato de cadmio, en particular en un disolvente tal como nitrometano, normalmente a la temperatura de reflujo del disolvente.

25 7. Compuesto de la fórmula (4)



(4)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

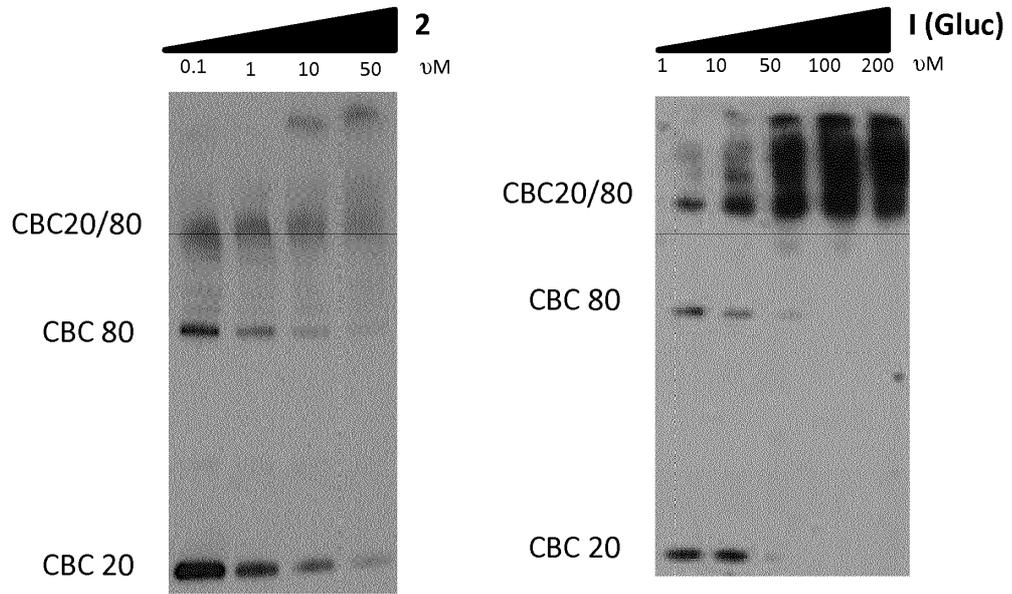


Figura 1A

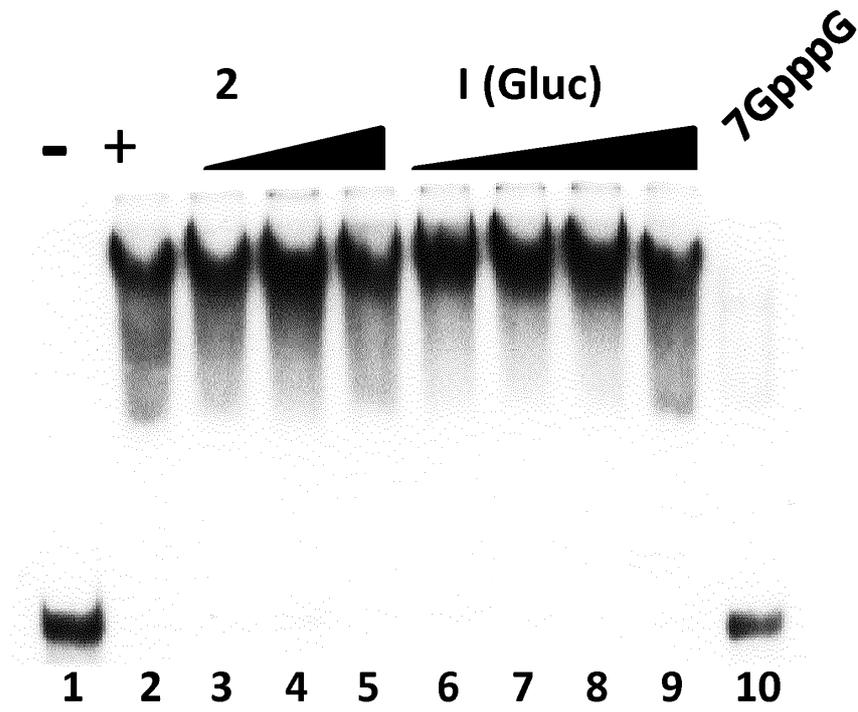


Figura 1B

Donante de macrófagos 349, tratado con el Comp. (1)
infectado con Yu-2

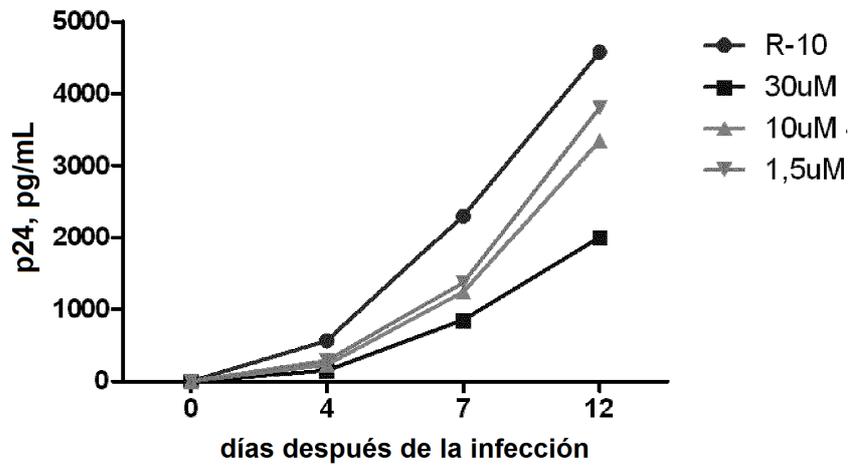


Figura 2A

Donante de macrófagos 350, tratado con el Comp. (1)
infectado con Yu-2

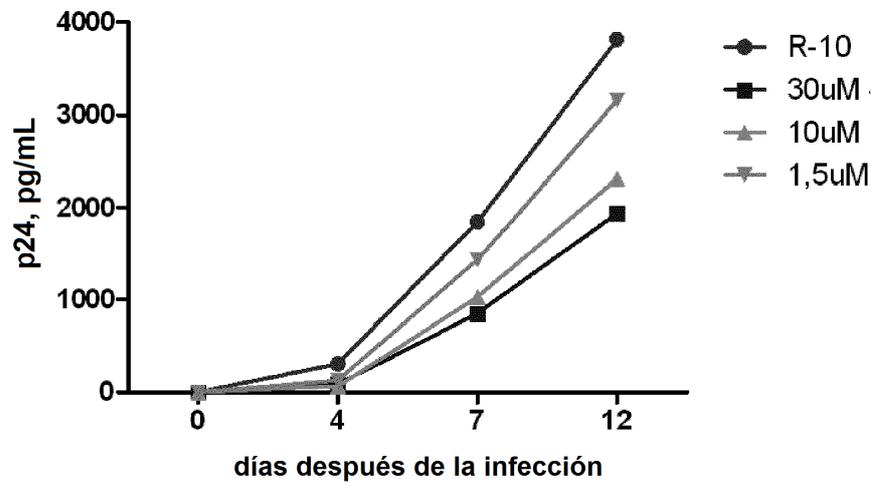


Figura 2B

Donante de macrófagos 351, tratado con el Comp.
(1) infectado con Yu-2

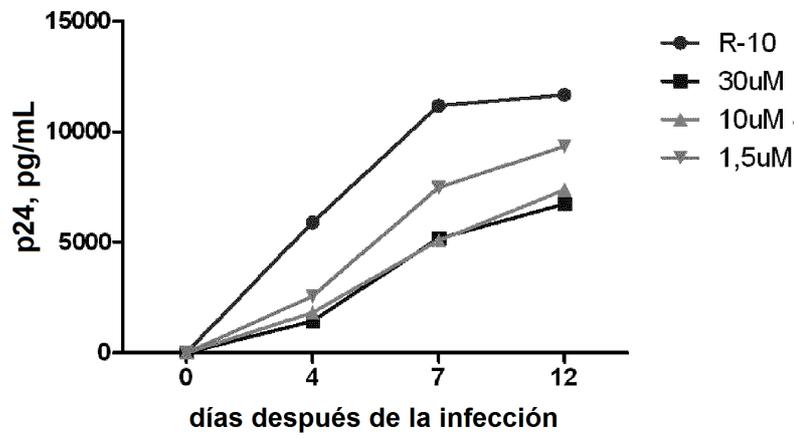


Figura 2C

**Donante de macrófagos 349-351, tratado con el Comp. (1)
infectado con Yu-2**

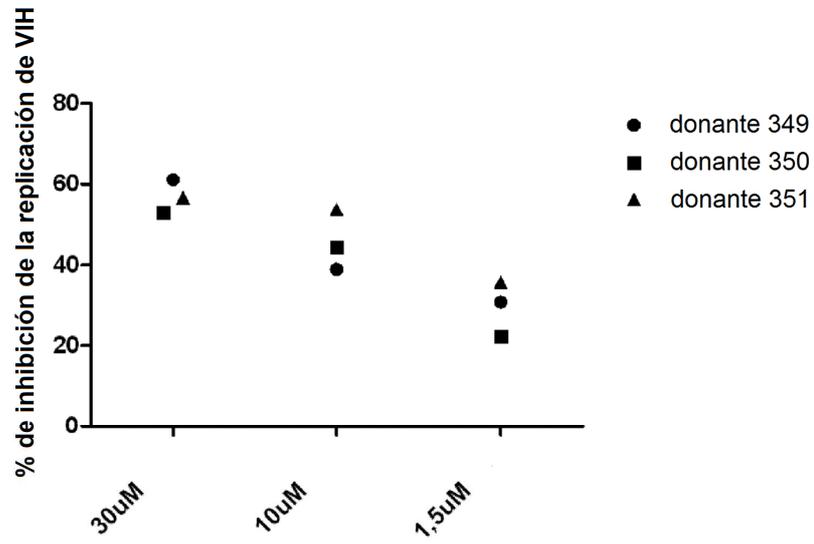


Figura 2D