

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 245**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)  
**C07D 471/18** (2006.01)  
**C07D 471/20** (2006.01)  
**C07D 471/22** (2006.01)  
**C07D 491/22** (2006.01)  
**C07D 498/14** (2006.01)  
**C07D 498/22** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2019 PCT/JP2019/021446**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2019 WO19230858**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2019 E 19810498 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3805220**

54 Título: **Derivados policíclicos de carbamoilpiridona para el tratamiento del VIH**

30 Prioridad:

**31.05.2018 JP 2018104156**

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

**29.10.2024**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD (100.0%)  
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**TAODA, YOSHIYUKI y  
UNOH, YUTO**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones:

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

ES 2 984 245 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados policíclicos de carbamoilpiridona para el tratamiento del VIH

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De manera más específica, la presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en los compuestos II-20, II-31, II-42 y II-60.

**[Antecedentes de la técnica]**

10 Entre los virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (en adelante, abreviado como VIH), un tipo de retrovirus, se sabe que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (en adelante, abreviado como SIDA). Actualmente, varias directrices recomiendan a los pacientes sin tratamiento previo una combinación de un inhibidor de la integrasa (dolutegravir, etc.) como fármaco principal con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ABC + 3TC, 15 FTC + TAF, etc.) que difieren en el perfil de resistencia, como fármaco terapéutico para el SIDA. Debido a su gran eficacia y alta seguridad, estas combinaciones tienen un alto nivel de satisfacción en comparación con los fármacos terapéuticos iniciales. Por otro lado, se recomienda iniciar el tratamiento tras la detección de la infección por VIH debido a la urgencia de un fármaco tan seguro y de buen pronóstico. Adicionalmente, el período de medicación se alarga porque las personas infectadas por el VIH tienen una esperanza de vida media más próxima a la de las personas sanas. Si se producen reacciones adversas de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa o si aparece un virus resistente debido a la medicación a largo plazo, no existe ningún otro método de tratamiento conveniente. Por lo tanto, hay un movimiento en marcha para dejar el uso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Por ende, se desea establecer una biterapia con dos fármacos principales. Por lo tanto, se desea desarrollar un fármaco principal que se pueda combinar con el inhibidor de la integrasa. Además, se desea desarrollar un fármaco terapéutico con un intervalo de medicación más largo, es decir, una inyección de acción prolongada con la que se completa el 25 tratamiento simplemente con una inyección a intervalos de 1 mes o más para mejorar el hastío de la medicación atribuible a la medicación a largo plazo y para mejorar la calidad de vida (CdV) de los pacientes de tal manera que los pacientes disfruten más de la vida diaria.

30 Para satisfacer tales demandas, se está desarrollando un inhibidor de la integrasa, el cabotegravir, como inyección de acción prolongada en fase 3. Igualmente, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, la rilpivirina, también se está desarrollando como inyección de acción prolongada. Se está intentando establecer un método de tratamiento utilizando estos dos fármacos. Sin embargo, estos fármacos se inyectan una vez al mes o cada dos meses y deben inyectarse en un total de 3 o 4 sitios con dolor. Por ende, se desea desarrollar un fármaco con el que se completa el 35 tratamiento con una inyección cada 3 meses con menos dolor a una dosis más baja para mejorar aún más la CdV de los pacientes. El raltegravir y el elvitegravir, como agentes orales de primera generación, y el dolutegravir, como agente oral de segunda generación, ya se han lanzado como inhibidores de la integrasa. Cuando un paciente sin tratamiento previo usa el dolutegravir, no aparece ninguna mutación resistente. Sin embargo, el dolutegravir, cuando se usa en el tratamiento de un paciente infectado con un virus resistente al inhibidor de la integrasa de primera generación, puede 40 que ya no sea eficaz debido a la adición de una mutación resistente. Por ende, también se desea desarrollar un inhibidor que tenga una barrera de resistencia mayor que la del dolutegravir.

Los derivados de carbamoilpiridona bicíclicos o policíclicos superiores son conocidos como uno de los fármacos contra el VIH que tienen un efecto inhibidor de la integrasa (documentos de patente 1 a 29). Entre ellos, el documento de 45 patente 3 describe un derivado de carbamoilpiridotriazina. Sin embargo, ninguno de los documentos describe un derivado de carbamoilpiridotriazina tricíclico o policíclico superior ópticamente activo que es el compuesto de la presente solicitud.

**[REFERENCIAS DE LA TÉCNICA ANTERIOR]**

50 [Documento de patente]

- [Documento de Patente 1] WO 2006/088173
- [Documento de Patente 2] WO 2006/116764
- 55 [Documento de Patente 3] WO 2007/049675
- [Documento de Patente 4] WO 2011/129095
- [Documento de Patente 5] WO 2014/099586
- [Documento de Patente 6] WO 2014/100323
- [Documento de Patente 7] WO 2014/104279
- 60 [Documento de Patente 8] WO 2014/183532
- [Documento de Patente 9] WO 2014/200880
- [Documento de Patente 10] WO 2015/039348
- [Documento de Patente 11] WO 2015/048363
- [Documento de Patente 12] WO 2015/089847
- 65 [Documento de Patente 13] WO 2015/095258
- [Documento de Patente 14] WO 2015/006731

- [Documento de Patente 15] WO 2015/006733  
 [Documento de Patente 16] WO 2015/199167  
 [Documento de Patente 17] WO 2016/090545  
 [Documento de Patente 18] WO 2016/094198  
 5 [Documento de Patente 19] WO 2016/094197  
 [Documento de Patente 20] WO 2016/106237  
 [Documento de Patente 21] WO 2016/154527  
 [Documento de Patente 22] WO 2016/161382  
 [Documento de Patente 23] WO 2016/187788  
 10 [Documento de Patente 24] WO 2016/191239  
 [Documento de Patente 25] WO 2017/087256  
 [Documento de Patente 26] WO 2017/087257  
 [Documento de Patente 27] WO 2017/106071  
 [Documento de Patente 28] WO 2017/113288  
 15 [Documento de Patente 29] WO 2017/116928

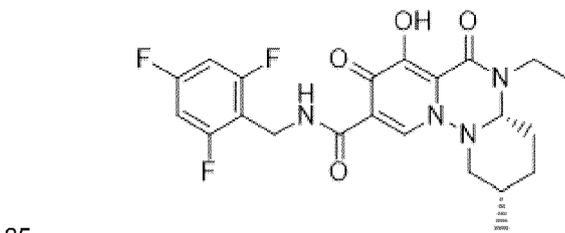
**[Sumario de la invención]**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de acción prolongada que tiene actividad  
 20 inhibidora de la integrasa con una alta barrera de resistencia.

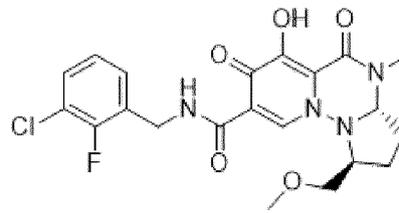
Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos y, en consecuencia, han descubierto que los compuestos  
 de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen un efecto inhibidor de la  
 25 integrasa con una alta barrera de resistencia. Los presentes inventores han descubierto además que los compuestos  
 de la presente invención y los medicamentos que los incluyen son útiles como fármaco antivírico (por ejemplo, un  
 fármaco antirretrovírico, un fármaco contra el VIH, un fármaco contra el HTLV-1 (virus linfotrópico humano de tipo I),  
 un fármaco contra el FIV (virus de la inmunodeficiencia felina) y un fármaco contra el SIV (virus de la inmunodeficiencia  
 en simios), en particular, un fármaco contra el VIH, un fármaco contra el SIDA, o un fármaco terapéutico para  
 30 enfermedades relacionadas con el mismo, etc., completando la presente invención que se indica a continuación.

La presente invención proporciona las invenciones que se indican a continuación.

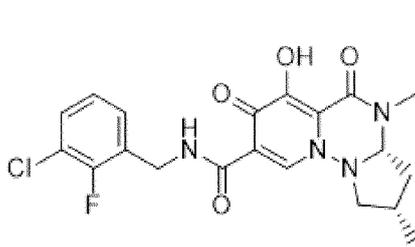
De acuerdo con un aspecto, la invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en  
 donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



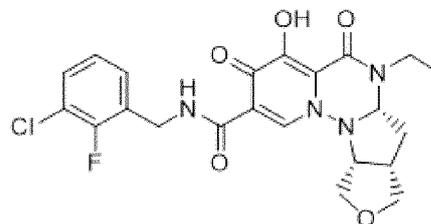
II-20,



II-31,

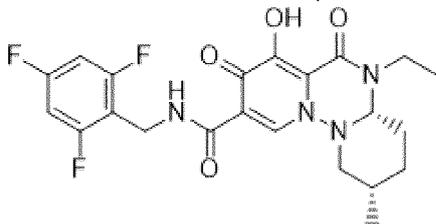


II-42, y



II-60.

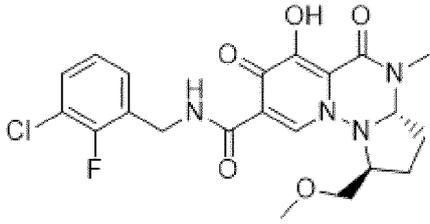
En una realización del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto es



II-20.

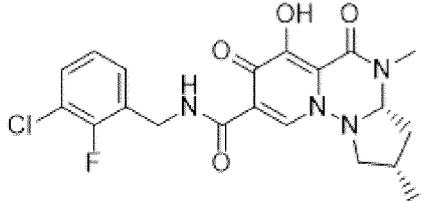
40

En una realización del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto es



II-31.

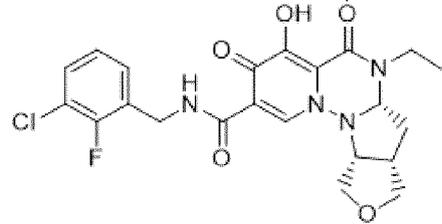
En una realización del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto es



II-42.

5

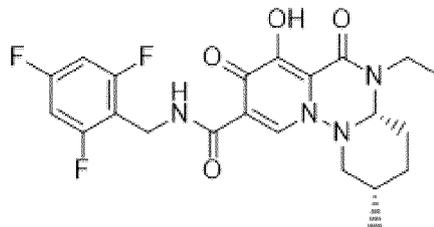
En una realización del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto es



II-60.

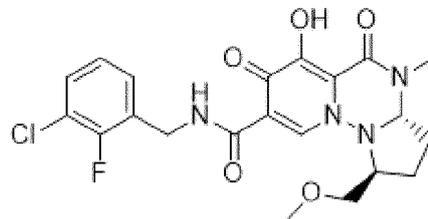
En una realización, el compuesto es

10



II-20.

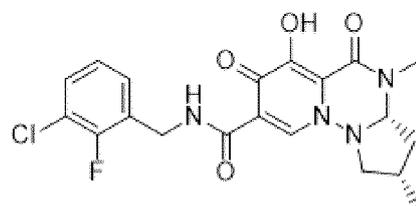
En una realización, el compuesto es



II-31.

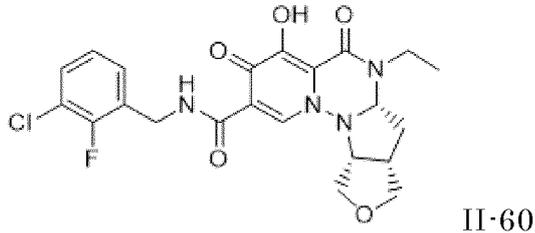
15

En una realización, el compuesto es



II-42.

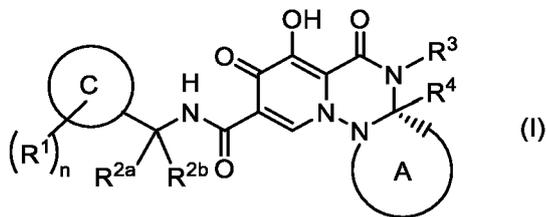
En una realización, el compuesto es



- 5 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende un compuesto de acuerdo con la invención.
- 10 En una realización, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo es para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la infección por VIH.
- En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 En una realización, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, para su uso en terapia.

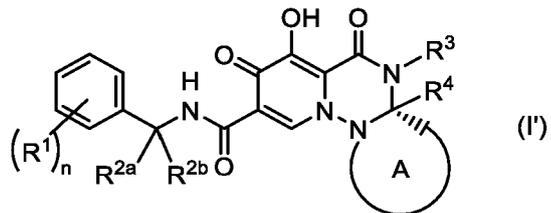
20 Los compuestos específicos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables específicas de la presente invención, son casos de los siguientes compuestos [1], [1'] y [4'], en donde las fórmulas (I), (I'), y (I-2) no forman parte de la invención reivindicada:

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 25 en donde
- el anillo A es un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido;
  - el anillo C es un anillo de benceno, un anillo de piridina o un heterociclo aromático de 5 miembros;
  - R<sup>1</sup> es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, ciano o haloalquiloxi;
  - 30 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
  - R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se pueden tomar junto con el átomo de carbono adyacente para formar un carbociclo no aromático o un heterociclo no aromático;
  - R<sup>3</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
  - 35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, o R<sup>3</sup> y un sustituyente en el anillo A se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido; y
  - n es un número entero de 1 a 3.

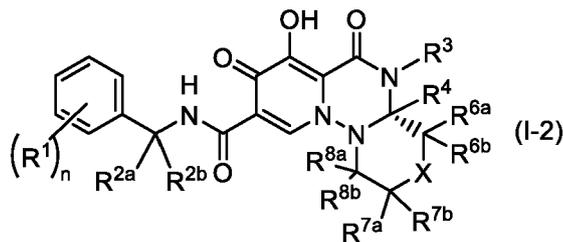
40 [1'] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- en donde
- el anillo A es un heterociclo sustituido o no sustituido;

R<sup>1</sup> es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, nitrilo o haloalquiloxi;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se pueden tomar junto con un átomo de carbono adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no  
 5 aromático sustituido o no sustituido;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, o R<sup>3</sup> y un sustituyente en el anillo A se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un  
 heterociclo sustituido o no sustituido; y  
 n es un número entero de 1 a 3.

[4'] El compuesto de acuerdo con [1'] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está  
 representado por la siguiente fórmula (I-2):



en donde

R<sup>3</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no  
 aromático sustituido o no sustituido;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;  
 X es CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, NR<sup>10</sup>, O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, o S(=O)=NR<sup>11</sup>;  
 R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  
 20 sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;  
 R<sup>6b</sup> y R<sup>9b</sup>, R<sup>9b</sup> y R<sup>7b</sup>, o R<sup>7b</sup> y R<sup>8b</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un carbociclo  
 sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>7b</sup>, o R<sup>6b</sup> y R<sup>8b</sup> se pueden tomar juntos para formar un enlace cruzado C2-C4 sustituido o no sustituido;  
 R<sup>6b</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>7b</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un heterociclo sustituido o no  
 25 sustituido;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, o R<sup>3</sup> y R<sup>6b</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un heterociclo sustituido o no  
 sustituido;  
 R<sup>10</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no  
 sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilcarbonilo aromático sustituido o no sustituido,  
 carbociclilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilcarbonilo aromático sustituido o no  
 30 sustituido, heterociclilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo aromático sustituido  
 o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo aromático  
 sustituido o no sustituido, o heterocicliloxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido;  
 R<sup>11</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no  
 sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilcarbonilo aromático sustituido o no sustituido,  
 carbociclilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilcarbonilo aromático sustituido o no  
 35 sustituido, heterociclilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo aromático sustituido  
 o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo aromático  
 sustituido o no sustituido, o heterocicliloxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido; y  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y n son los mismos definidos en [1'].

### [Efecto de la invención]

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de la integrasa y/o actividad inhibidora del  
 crecimiento celular contra un virus, en particular, el VIH o un virus resistente a los mismos. De acuerdo con ello, los  
 compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades,  
 infecciones por virus (por ejemplo, SIDA) y similares que implican a la integrasa. Más preferentemente, los compuestos  
 50 de la presente invención son útiles como inhibidores de la integrasa de acción prolongada. Además, los compuestos  
 de la presente invención también tienen un perfil de resistencia excelente, por lo que el compuesto no puede provocar  
 fácilmente un nuevo virus VIH resistente, y similares. Además, preferentemente, los compuestos de la presente  
 invención también tienen un efecto profiláctico o terapéutico sobre un virus resistente a fármacos contra el VIH. Aún  
 más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una depuración pequeña, una semivida *in vivo*  
 55 larga y una solubilidad, una estabilidad metabólica o una biodisponibilidad excelentes, etc. y también son útiles como  
 medicamento con menos preocupaciones en cuanto a la citotoxicidad o a un efecto secundario (por ejemplo,  
 mutagenicidad, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y arritmias).

**[Modo para llevar a cabo la invención]**

5 El significado de cada término usado en la presente descripción se explica a continuación. Cada término o expresión se usa en un sentido unificado, y se usa en el mismo sentido cuando se usa solo o cuando se usa en combinación con otros términos o expresiones, a menos que se especifique lo contrario.  
La expresión "que consiste en" significa que tiene únicamente componentes.  
La expresión "que comprende" significa que no restringe con componentes y que no excluye factores no descritos.

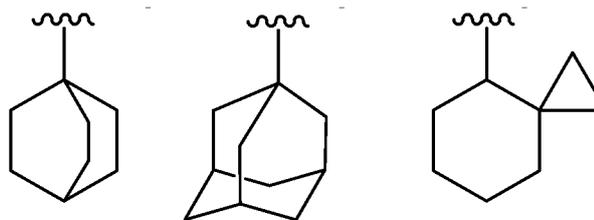
10 El término "halógeno" incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. En particular, son preferentes un átomo de flúor y un átomo de cloro.

15 El término "alquilo" incluye un grupo hidrocarbonado C1 a C15, preferentemente C1 a C10, más preferentemente C1 a C6, aún más preferentemente C1 a C4, lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, y n-decilo.  
Ejemplos de casos preferentes de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Ejemplos de casos más preferentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

20 El término "alqueno" incluye un grupo hidrocarbonado C2 a C15, preferentemente C2 a C10, más preferentemente C2 a C6, aún más preferentemente C2 a C4, lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición. Ejemplos de los mismos incluyen vinilo, alilo, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno, prenilo, butadieno, penteno, isopenteno, pentadieno, hexeno, isohexeno, hexadieno, hepteno, octeno, noneno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno y pentadeceno.  
25 Ejemplos de casos preferentes de "alqueno" incluyen vinilo, alilo, propeno, isopropeno y buteno.

La expresión "carbociclilo aromático" significa un grupo hidrocarbonado aromático cíclico que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos. Ejemplos del mismo incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.  
Ejemplos de casos preferentes de "carbociclilo aromático" incluyen fenilo.

30 El término "carbociclilo no aromático" significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o un grupo hidrocarbonado cíclico insaturado no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos. El "carbociclilo no aromático", que es policíclico con dos o más anillos, incluye un grupo de anillos condensados en donde un carbociclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático" anterior.  
35 Adicionalmente, el "carbociclilo no aromático" también incluye un grupo que tiene un enlace cruzado o un grupo que forma un anillo espiro tal como sigue:



40 El carbociclilo no aromático que es monocíclico es preferentemente un carbociclilo C3 a C16, más preferentemente C3 a C12, más preferentemente C4 a C8. Ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclododecilo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y ciclohexadieno.

45 El carbociclilo no aromático que es policíclico con dos o más anillos es preferentemente un carbociclilo C8 a C20, y más preferentemente C8 a C16. Ejemplos del mismo incluyen indanilo, indenilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

La expresión "heterociclilo aromático" significa un ciclilo aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente entre O, S y N.  
50 El heterociclilo aromático, que es policíclico con dos o más anillos, incluye un grupo de anillos condensados en donde un heterociclilo aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático" anterior. El enlace puede estar presente en cualquiera de los anillos.

El heterociclilo aromático, que es monocíclico, es preferentemente un heterociclilo aromático de 5 a 8 miembros, más preferentemente de 5 a 6 miembros. Ejemplos de heterociclilo aromático de 5 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.  
55 Ejemplos de heterociclilo aromático de 6 miembros incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

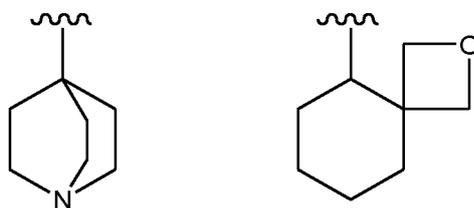
El heterociclilo aromático, que es bicíclico, es preferentemente un heterociclilo aromático de 8 a 10 miembros, más preferentemente de 9 o 10 miembros. Ejemplos del mismo incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo,

bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, oxazolopiridilo y tiazolopiridilo.

5 El heterociclilo aromático, que es policíclico con tres o más anillos, es preferentemente un heterociclilo aromático de 13 a 15 miembros. Ejemplos del mismo incluyen carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo y dibenzofurilo.

10 La expresión "heterociclilo no aromático" significa ciclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente entre O, S y N en el anillo. El heterociclilo no aromático, que es policíclico con dos o más anillos, incluye un grupo de anillos condensados en donde un heterociclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático", el "carbociclilo no aromático" y/o el "heterociclilo aromático" descritos anteriormente, e incluye además un grupo de anillos condensados en donde el carbociclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, está condensado con un anillo del "heterociclilo aromático" anterior. El enlace puede estar presente en cualquiera de los anillos.

15 El "heterociclilo no aromático" también incluye un grupo que tiene un enlace cruzado o un grupo que forma un anillo espiro tal como sigue:



20 El heterociclilo no aromático, que es monocíclico, es preferentemente un heterociclilo no aromático de 3 a 8 miembros, más preferentemente de 5 o 6 miembros.

25 Ejemplos de heterociclilo no aromático de 3 miembros incluyen tiiranilo, oxiranilo y aziridinilo. Ejemplos de heterociclilo no aromático de 4 miembros incluyen oxetanilo y azetidínulo. Ejemplos de heterociclilo no aromático de 5 miembros incluyen oxatolano, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetrahydrofurilo, dihidrotiazolilo, tetrahydroisotiazolilo, dioxolanilo, dioxolilo y tolanilo. Ejemplos de heterociclilo no aromático de 6 miembros incluyen dioxanilo, tianilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirano, dihidrooxazinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, dioxazinilo, tiinilo y tiazinilo. Ejemplos de heterociclilo no aromático de 7 miembros incluyen hexahidroazepinilo, tetrahidrodiazepinilo y oxepanilo.

30 El heterociclilo no aromático, que es policíclico con dos o más anillos, es preferentemente un heterociclilo no aromático de 8 a 20 miembros, más preferentemente de 8 a 10 miembros. Ejemplos del mismo incluyen indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo.

35 Las expresiones "carbociclo aromático", "carbociclo no aromático", "heterociclo aromático" y "heterociclo no aromático" significan anillos derivados del "carbociclilo aromático", el "carbociclilo no aromático", el "heterociclilo aromático" y el "heterociclilo no aromático" descritos anteriormente, respectivamente.

40 El término "carbociclo" significa el "carbociclo aromático" o el "carbociclo no aromático" descritos anteriormente.

El término "heterociclo" significa el "heterociclo aromático" o el "heterociclo no aromático" descritos anteriormente.

45 La expresión "anillo espiro" significa el "carbociclo no aromático" o el "heterociclo no aromático" descritos anteriormente.

En la presente descripción, la expresión "opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ " significa "opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ". Lo mismo se aplica a las expresiones "opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ ", "opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ ", y "opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ ".

50 Ejemplos del sustituyente del "alquilo sustituido", el "alquiloxi sustituido", el "alquilcarbonilo sustituido", el "alquiloxicarbonilo sustituido", el "enlace cruzado C1-C4 sustituido" y el "enlace cruzado C2-C4 sustituido" incluyen el grupo sustituyente A que se indica a continuación. Un átomo de carbono en cualquier posición puede estar unido a uno o más grupos seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A.

55 Grupo de sustituyentes A: halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxilo, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamoilo, ciano, nitro, nitroso, azida, hidrazino, ureido, amidino, guanidino, alquiloxi opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoiloxilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilcarboniloxilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilcarboniloxilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilcarbonilo



carbocicliilsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , y heterocicliilsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ .

- 5 Grupo sustituyente  $\gamma$ : grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo y alquenoilcarbonilo.

Grupo sustituyente  $\gamma'$ : grupo sustituyente  $\gamma$  y oxo.

- 10 Ejemplos del sustituyente en el anillo del "carbociclo aromático" y del "heterociclo aromático" del "carbociclo sustituido", el "heterociclo sustituido", el "carbociclilo aromático sustituido", el "heterociclilo aromático sustituido", el "carbocicliiloxi aromático sustituido", el "heterocicliiloxi aromático sustituido", el "carbocicliilcarbonilo aromático sustituido", el "heterocicliilcarbonilo aromático sustituido", el "carbocicliiloxicarbonilo aromático sustituido" y el "heterocicliiloxicarbonilo aromático sustituido" incluyen el grupo sustituyente B que se indica a continuación. Un átomo en cualquier posición del anillo puede estar unido a uno o más grupos seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B.
- 15 Grupo de sustituyentes B: halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxilo, sulfanilo, sulfino, sulfato, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamoilo, ciano, nitro, nitroso, azida, hidrazino, ureido, amidino y guanidino, alquilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilcarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquiloxi opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilcarboniloxi opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilcarboniloxi opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfanilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilsulfanilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilsulfino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenoilsulfonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ ,
- 20 amino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ , imino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ , carbamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ , sulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ , ureido opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\beta$ , carbocicliilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliiloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliiloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliiloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliiloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilcarboniloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilcarboniloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilcarboniloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilcarboniloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilcarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilcarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilcarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilcarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliiloxicarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliiloxicarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilalquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilalquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilalquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilalquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilalquiloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilalquiloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilalquiloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilalquiloxi no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilalquiloiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilalquiloiloxicarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilalquiloiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilalquiloiloxicarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilalquiloiloxialquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilalquiloiloxialquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilalquiloiloxialquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilalquiloiloxialquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilsulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilsulfanilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilsulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilsulfanilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilsulfino aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilsulfino no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicliilsulfino aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicliilsulfino no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicliilsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicliilsulfonilo no aromático
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterociclilsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , y heterociclilsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ .

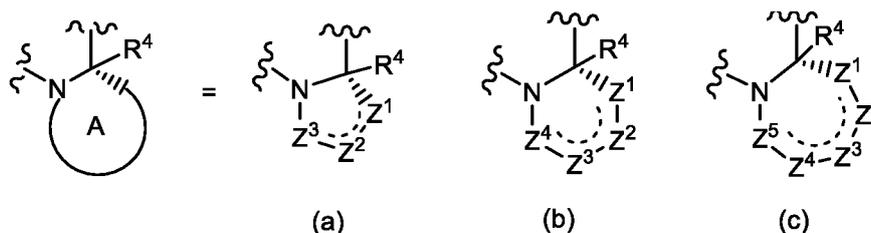
- 5 Ejemplos del sustituyente en el anillo del "carbociclo no aromático" y del "heterociclo no aromático" del "carbociclo sustituido", el "heterociclo sustituido", el "carbociclilo no aromático sustituido", el "heterociclilo no aromático sustituido", el "carbocicililoxi no aromático sustituido", el "heterocicililoxi no aromático sustituido", el "carbocicililcarbonilo no aromático sustituido", el "heterocicililcarbonilo no aromático sustituido", el "carbocicililoxycarbonilo no aromático sustituido" y el "heterocicililoxycarbonilo no aromático sustituido" incluyen el grupo sustituyente C que se indica a continuación. Un átomo en cualquier posición del anillo puede estar unido a uno o más grupos seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C.
- 10 Grupo de sustituyentes C: grupo de sustituyentes B y oxo.

- Ejemplos del sustituyente del "amino sustituido", el "carbamoilo sustituido" y el "ureido sustituido" incluyen el grupo de sustituyentes D que se indica a continuación. El resto está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo de sustituyentes D.
- 15

- Grupo de sustituyentes D: alquilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenilcarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfanilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenilsulfanilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfinilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\alpha$ , carbociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililalquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililalquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililalquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicililalquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililcarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililcarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililcarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicililcarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililoxycarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililoxycarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililoxycarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicililoxycarbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililsulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililsulfanilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililsulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicililsulfanilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililsulfinilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililsulfinilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililsulfinilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , heterocicililsulfinilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , carbocicililsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , carbocicililsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ , heterocicililsulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma$ , y heterocicililsulfonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente  $\gamma'$ .
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

- A continuación se describen casos preferentes de cada símbolo en el compuesto representado por la fórmula (I) o (I'). Ejemplos del compuesto representado por la fórmula (I) o (I') incluyen casos de todas las combinaciones de ejemplos específicos que se indican a continuación.
- 45

- Ejemplos de anillo A incluyen heterociclos no aromáticos sustituidos o no sustituidos. El anillo A es preferentemente un anillo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3, preferentemente 1 o 2 átomos de O, S y/o N, más preferentemente un anillo seleccionado de los heterociclos no aromáticos descritos anteriormente. Un caso preferente de anillo A es el siguiente anillo (a), (b) o (c), más preferentemente el anillo (a) o (b):
- 50



- 55  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son cada uno independientemente  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , O, N,  $NR^{5c}$ , o S, en donde el número de heteroátomos que constituyen la estructura del anillo A en  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  es 0 o 1. Un caso preferente de  $Z^1$  es  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S o  $NR^{5c}$ , más preferentemente  $CR^{5a}R^{5b}$ . Un caso preferente de  $Z^2$  es  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S o  $NR^{5c}$ , más preferentemente  $CR^{5a}R^{5b}$ , O o  $NR^{5c}$ , de manera

particularmente preferente  $CR^{5a}R^{5b}$  u O.

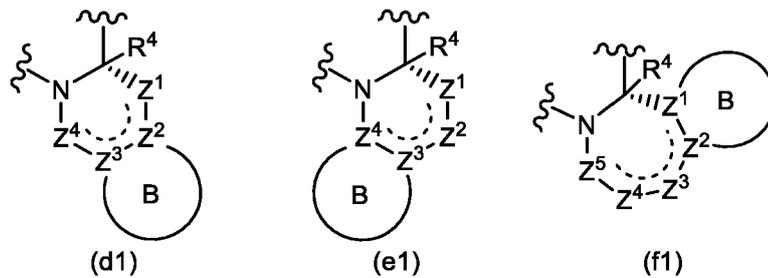
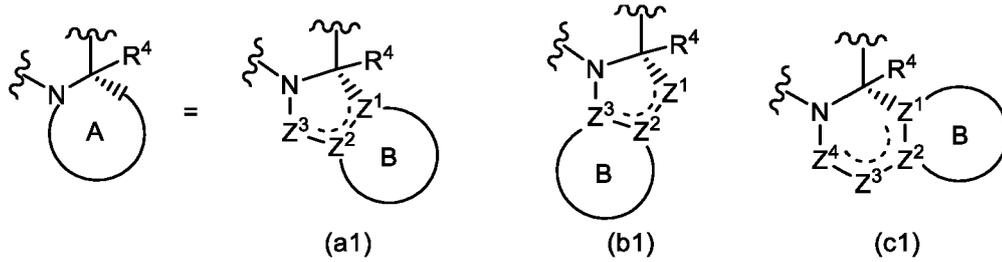
Un caso preferente de  $Z^3$  es  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S o  $NR^{5c}$ , más preferentemente  $CR^{5a}R^{5b}$  u O, de manera particularmente preferente  $CR^{5a}R^{5b}$ .

Un caso preferente de  $Z^4$  es  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S o  $NR^{5c}$ , más preferentemente  $CR^{5a}R^{5b}$ .

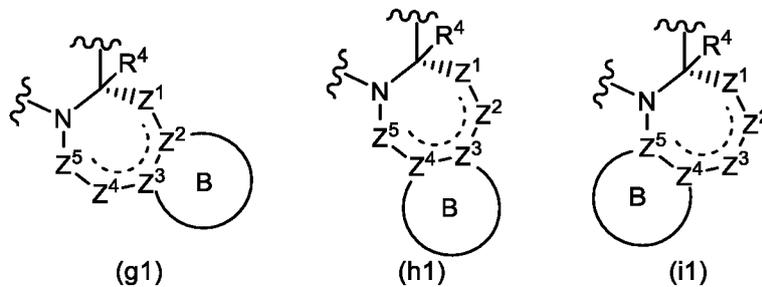
5 Un caso preferente de  $Z^5$  es  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S o  $NR^{5c}$ , más preferentemente  $CR^{5a}R^{5b}$ .

Como alternativa,  $Z^1$  y  $Z^3$ ,  $Z^1$  y  $Z^4$ ,  $Z^1$  y  $Z^5$ ,  $Z^2$  y  $Z^4$ ,  $Z^2$  y  $Z^5$ ,  $Z^3$  y  $Z^5$ ,  $R^4$  y  $Z^2$ ,  $R^4$  y  $Z^3$ ,  $R^4$  y  $Z^4$ , o  $R^4$  y  $Z^5$  se pueden tomar juntos para formar un enlace cruzado C1-C4 sustituido o no sustituido. Preferentemente,  $Z^1$  y  $Z^3$ ,  $Z^1$  y  $Z^4$ ,  $Z^1$  y  $Z^5$ ,  $Z^2$  y  $Z^4$ ,  $Z^2$  y  $Z^5$ , o  $Z^3$  y  $Z^5$  se pueden tomar juntos para formar un enlace cruzado (C1-C4) sustituido o no sustituido.

10 El anillo A puede tener además el anillo B como se muestra a continuación. En este caso,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^6$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  que constituyen el anillo B son cada uno independientemente  $CR^{5a}$ , C o N.



15

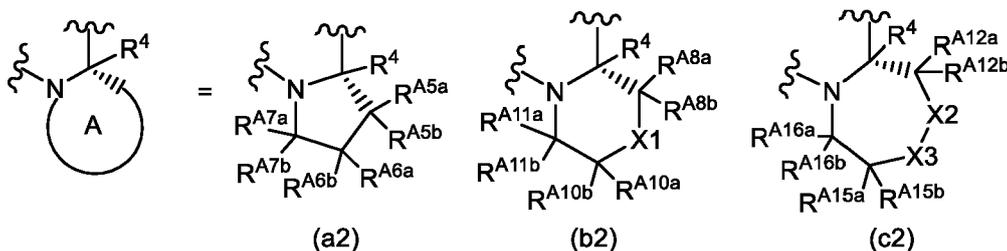


20 Un caso más preferente del anillo A es el siguiente anillo (a1), (b1), (c1) o (e1), de manera particularmente preferente el anillo (a1) o (b1).

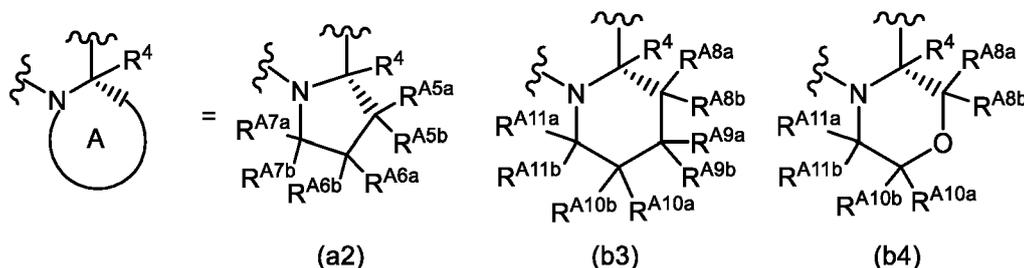
El anillo B es preferentemente un carbociclo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo, halógeno, hidroxilo y haloalquilo) o un heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo, halógeno, hidroxilo y haloalquilo), más preferentemente un anillo de benceno, un carbociclo no sustituido de 5 a 6 miembros o un heterociclo no sustituido de 5 a 6 miembros.

25

Ejemplos de otro caso preferente del anillo A incluyen el siguiente anillo:



Un caso aún preferente del anillo A es el siguiente anillo:



- 5 Un caso más preferente del anillo A es el anillo (a2) o (b3) anterior.

Ejemplos de X1 incluyen CR<sup>A9a</sup>R<sup>A9b</sup>, O, o NR<sup>A9c</sup>.

Un caso preferente de X1 es CR<sup>A9a</sup>R<sup>A9b</sup> u O.

- 10 Ejemplos de X2 incluyen CR<sup>A13a</sup>R<sup>A13b</sup>, O, o NR<sup>A13c</sup>.

Un caso preferente de X2 es CR<sup>A13a</sup>R<sup>A13b</sup> u O.

Ejemplos de X3 incluyen CR<sup>A14a</sup>R<sup>A9b</sup>, O, o NR<sup>A14c</sup>.

Un caso preferente de X3 es CR<sup>A14a</sup>R<sup>A14b</sup> u O.

Sin embargo, cuando uno de X2 o X3 es NR<sup>A13c</sup>, NR<sup>A14c</sup> u O, el otro de X2 o X3 es CR<sup>A13a</sup>R<sup>A13b</sup> o CR<sup>A14a</sup>R<sup>A14b</sup>.

- 15 Ejemplos de R<sup>A5a</sup>, R<sup>A5b</sup>, R<sup>A6a</sup>, R<sup>A6b</sup>, R<sup>A7a</sup> y R<sup>A7b</sup> incluyen cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquiloxi o alquiloxialquilo.

Un caso preferente de R<sup>A5a</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A5b</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

- 20 Un caso preferente de R<sup>A6a</sup> es hidrógeno, alquilo o alquiloxialquilo, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A6b</sup> es hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A7a</sup> es hidrógeno, alquilo o alquiloxialquilo, preferentemente alquiloxialquilo.

Un caso preferente de R<sup>A7b</sup> es hidrógeno.

- 25 R<sup>A5a</sup> y R<sup>A6a</sup>, o R<sup>A6a</sup> y R<sup>A7a</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un carbociclo aromático opcionalmente sustituido con halógeno, un carbociclo no aromático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, o un heterociclo no aromático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno (siempre que, al formar un carbociclo aromático, R<sup>A5b</sup> y R<sup>A6b</sup>, o R<sup>A6b</sup> y R<sup>A7b</sup> se tomen juntos para formar un enlace).

R<sup>A5b</sup> y R<sup>A6b</sup> se pueden tomar juntos para formar un enlace.

R<sup>A6a</sup> y R<sup>A6b</sup> se pueden tomar junto con el átomo adyacente para formar un carbociclo no aromático de 3 a 6 miembros o un heterociclo no aromático de 4 a 6 miembros.

- 30 Ejemplos de R<sup>A8a</sup>, R<sup>A8b</sup>, R<sup>A9a</sup>, R<sup>A9b</sup>, R<sup>A10a</sup>, R<sup>A10b</sup>, R<sup>A11a</sup> y R<sup>A11b</sup> incluyen cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi o alquiloxialquilo.

Un caso preferente de R<sup>A8a</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

- 35 Un caso preferente de R<sup>A8b</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A9a</sup> es hidrógeno, alquilo o alquiloxialquilo.

Un caso preferente de R<sup>A9b</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A10a</sup> es hidrógeno, alquilo o alquiloxi, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A10b</sup> es hidrógeno.

- 40 Un caso preferente de R<sup>A11a</sup> es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno.

Un caso preferente de R<sup>A11b</sup> es hidrógeno.

R<sup>A8a</sup> y R<sup>A10b</sup>, o R<sup>A8a</sup> y R<sup>A11a</sup> se pueden tomar juntos para formar un enlace cruzado C1-C3.

R<sup>A10a</sup> y R<sup>A11a</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un carbociclo no aromático de 5 miembros.

- 45 R<sup>A9a</sup> y R<sup>A9b</sup> se puede tomar junto con los átomos adyacentes para formar un carbociclo no aromático de 4 miembros o un heterociclo no aromático de 5 miembros.

R<sup>A8a</sup> y R<sup>A9a</sup> se pueden tomar juntos para formar un enlace.

R<sup>A9c</sup> es hidrógeno, alquilo, alquiloxialquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbamoilo, carbociclilo aromático, heterociclilo aromático, carbocicilalquilo aromático o heterocicilalquilo aromático.

- 50 R<sup>A12a</sup>, R<sup>A12b</sup>, R<sup>A13a</sup>, R<sup>A13b</sup>, R<sup>A14a</sup>, R<sup>A14b</sup>, R<sup>A15a</sup>, R<sup>A15b</sup>, R<sup>A16a</sup> y R<sup>A16b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquiloxi o alquiloxialquilo.

R<sup>A13c</sup> o R<sup>A14c</sup> es cada uno independientemente alquilo, alquiloxialquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbamoilo, carbociclilo aromático, heterociclilo aromático, carbocicilalquilo aromático o heterocicilalquilo aromático.

- 55 Ejemplos de R<sup>1</sup> incluyen cada uno independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, ciano o haloalquiloxi.

Un caso preferente de R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo o haloalquilo.

R<sup>1</sup> es preferentemente halógeno.

Ejemplos de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> incluyen cada uno independientemente hidrógeno, alquilo y haloalquilo.

Un caso preferente de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> es hidrógeno.

Otro caso preferente de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se toma junto con el átomo de carbono adyacente para formar un carbociclo.

5 R<sup>2a</sup> es preferentemente hidrógeno.

R<sup>2b</sup> es preferentemente hidrógeno o metilo, más preferentemente hidrógeno.

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se toman preferentemente junto con el átomo de carbono adyacente para formar un carbociclo no aromático C3-C4.

10 R<sup>3</sup> es alquilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo no aromático o heterocicloalquilo no aromático), carbociclo no aromático sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno), o heterociclo no aromático sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno).

Un caso preferente de R<sup>3</sup> es alquilo o haloalquilo.

15 R<sup>3</sup> es preferentemente alquilo.

Ejemplos de R<sup>4</sup> incluyen hidrógeno y alquilo.

Un caso preferente de R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo, más preferentemente hidrógeno.

20 Ejemplos de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> incluyen cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno y alquilo), y alquilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno). R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> en el mismo átomo de carbono se pueden tomar juntos para formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno), o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno).

25 Un caso preferente de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquiloalquilo.

Ejemplos de R<sup>5c</sup> incluyen cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo, carbociclo aromático y heterociclo aromático), alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilo carbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo), carbociclo aromático sustituido o no sustituido, carbociclo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclo no aromático sustituido o no sustituido.

30 Un caso preferente de R<sup>5c</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido (en donde los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo).

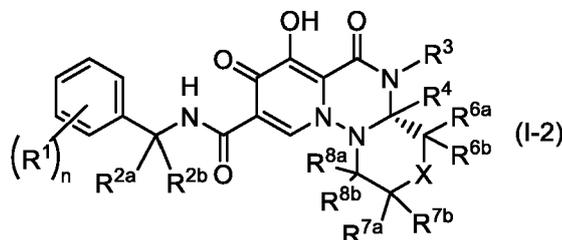
Ejemplos de n incluyen un número entero de 1 a 3.

Un caso preferente de n es un número entero de 2 a 3.

Un caso más preferente de n es un número entero de 1 a 2.

40 Ejemplos del anillo C incluyen un anillo de benceno, un anillo de piridina o un heterociclo aromático de 5 miembros. Un ejemplo preferente del anillo C es un anillo de benceno o un anillo de piridina, preferentemente un anillo de benceno.

45 El compuesto representado por la fórmula (I') es preferentemente un compuesto representado por la fórmula (I-2):



A continuación se describen casos preferentes de cada símbolo en el compuesto representado por la fórmula (I-2). Ejemplos del compuesto representado por la fórmula (I-2) incluyen casos de todas las combinaciones de ejemplos específicos que se indican a continuación.

50 R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y n son los mismos que se definen en los casos preferentes del compuesto representado por la fórmula (I').

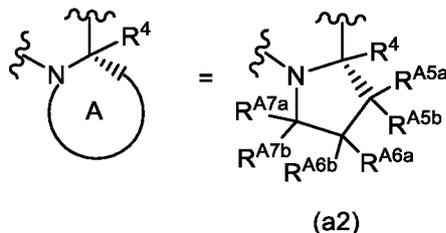
55 Un caso preferente de X es CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, NR<sup>10</sup>, u O, más preferentemente CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o NR<sup>10</sup>, de manera particularmente preferente CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>.

Un caso preferente de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido.

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son preferentemente, cada uno independientemente, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (en donde el ejemplo del sustituyente incluye halógeno), de manera particularmente preferente hidrógeno o metilo.

5 Un caso preferente de R<sup>10</sup> es alquilo sustituido o no sustituido.

Un caso preferente del compuesto representado por la fórmula (I) se describe a continuación.  
El anillo A es el siguiente anillo:



10

en donde

15 R<sup>A5a</sup>, R<sup>A5b</sup>, R<sup>A6a</sup>, R<sup>A6b</sup>, R<sup>A7a</sup> y R<sup>A7b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquiloxi o alquiloalquilo; R<sup>A5a</sup> y R<sup>A6a</sup>, o R<sup>A6a</sup> y R<sup>A7a</sup> se pueden tomar junto con los átomos adyacentes para formar un carbociclo aromático opcionalmente sustituido con halógeno, un carbociclo no aromático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, o un heterociclo no aromático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno (siempre que, al formar un carbociclo aromático, R<sup>A5b</sup> y R<sup>A6b</sup>, o R<sup>A6b</sup> y R<sup>A7b</sup> se toman juntos para formar un enlace);  
 20 el anillo C es un anillo de benceno;  
 R<sup>1</sup> es cada uno independientemente halógeno;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> es alquilo;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo; y n es un número entero de 1 a 3.

25 Una característica del compuesto de la presente invención es que el anillo A en la fórmula (I), (I') o (I-2) se fija a una conformación específica para lograr unos excelentes perfil de resistencia, cinética *in vivo* y seguridad. Otra característica del compuesto de la presente invención es que se obtiene un derivado de carbamoilpiridotriazina tricíclico o policíclico superior ópticamente activo en la fórmula (I), (I') o (I-2) para lograr unos excelentes perfil de resistencia, cinética *in vivo* y seguridad.

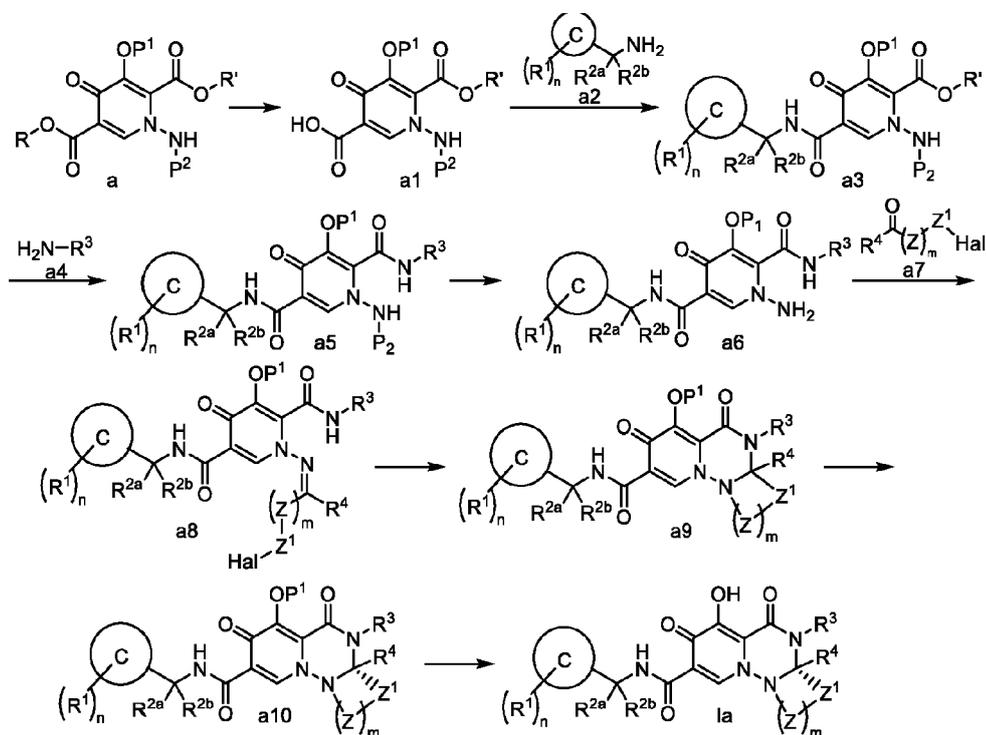
30 Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen sales del compuesto de la presente invención con metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio o potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o bario), magnesio, metales de transición (por ejemplo, zinc y hierro), amoníaco, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dicitohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, piridina, picolina o quinolina) o aminoácidos, y sales del compuesto de la presente invención con ácidos  
 35 inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico). Estas sales se pueden formar mediante el método que se realiza habitualmente.

40 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formar un solvato (por ejemplo, un hidrato), un cocrystal y/o un polimorfo cristalino. La presente invención también abarca diversos solvatos, cocrystal y polimorfos cristalinos. El "solvato" puede ser un solvato en donde cualquier número de moléculas de disolvente (por ejemplo, moléculas de agua) están coordinadas con el compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuando se dejan al aire, puede unir agua adsorbida o puede formar un hidrato, absorbiendo la humedad. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formar un polimorfo cristalino mediante  
 45 recristalización. El "cocrystal" significa que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo y una contramolécula coexisten en la misma red cristalina, y puede ser un cocrystal formado con cualquier número de contramoléculas.

(Método para producir un compuesto de la presente invención)

55 El compuesto de la presente invención se puede producir mediante, por ejemplo, los métodos de síntesis generales mostrados a continuación. Los métodos de extracción, purificación y similares se pueden llevar a cabo utilizando los métodos habituales para los experimentos de química orgánica.  
 El compuesto de la presente invención se puede sintetizar haciendo referencia a los métodos conocidos en la técnica.

(Proceso 1)



5

en donde P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo; P<sup>2</sup> es un grupo protector de amino; cada uno de R y R' es un grupo protector de carboxilo; Z es Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> o Z<sup>5</sup>; m es un número entero de 1 a 4; Hal es halógeno; cada uno de P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, R y R' pueden ser un grupo que se puede proteger y/o desproteger mediante un método descrito en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons Inc.) y, por ejemplo, P<sup>1</sup> es carbociclicilalquilo aromático o similar, P<sup>2</sup> es alquiloxicarbonilo o similar, y cada uno de R y R' es alquilo o similar; y los demás símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

10

## Etapa 1

El compuesto a<sub>1</sub> se puede obtener sometiendo el compuesto a, que puede estar disponible en el mercado o se puede preparar mediante un método conocido, a una reacción de desprotección general de grupos protectores de carboxilo.

15

## Etapa 2

Un compuesto a<sub>3</sub> se puede obtener añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC -HCl, o PyBOP al compuesto a<sub>1</sub> en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, cloroformo o diclorometano, añadiendo al mismo el compuesto a<sub>2</sub>, que puede estar disponible en el mercado o se puede preparar mediante un método conocido, y una amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, o DIEA, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

25

## Etapa 3

El compuesto a<sub>5</sub> se puede obtener añadiendo el compuesto a<sub>4</sub> al compuesto a<sub>3</sub> en presencia de un disolvente tal como THF, metanol, etanol, cloroformo, diclorometano, o THF, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C, durante un periodo de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

30

## Etapa 4

El compuesto a<sub>6</sub> se puede obtener sometiendo el compuesto a<sub>5</sub> a una reacción de desprotección general de grupos protectores de amino.

35

## Etapa 5

El compuesto a<sub>8</sub> se puede obtener añadiendo el compuesto a<sub>7</sub>, que puede estar disponible en el mercado o se puede preparar mediante un método conocido, y un ácido tal como ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico al compuesto a<sub>6</sub> en presencia de un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, tolueno, DMF, DMA o THF, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 20 °C a 130 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12

40

horas.

Etapa 6

5 El compuesto a9 se puede obtener añadiendo una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio y una sal tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio al compuesto a8 en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP o THF, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Etapa 7

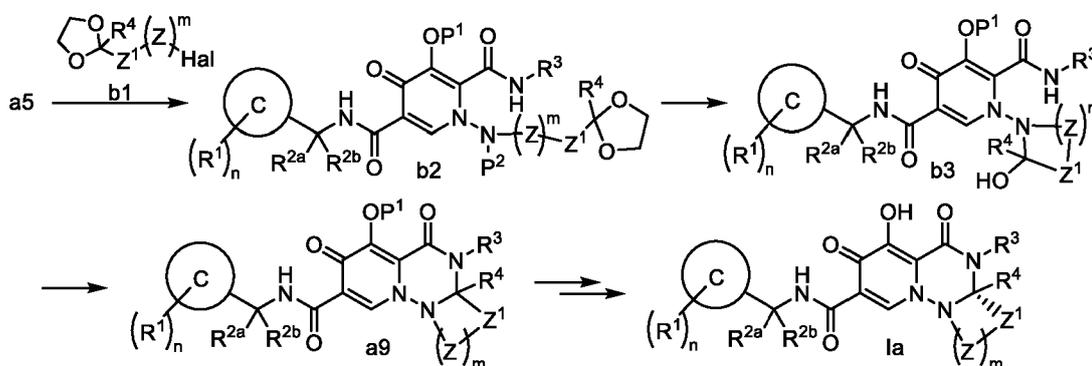
10 El compuesto a9 se puede resolver en el compuesto a10 mediante SFC quiral.

Etapa 8

El compuesto la se puede obtener sometiendo el compuesto a10 a la reacción de desprotección general de grupos protectores de hidroxilo.

15

(Proceso 2)



20 en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

25 El compuesto b2 se puede obtener añadiendo una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o trietilamina y, cuando Hal es cloro, una sal tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio al compuesto a5 en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP o THF, añadiendo al mismo el compuesto b1, que puede estar disponible en el mercado o se puede preparar mediante un método conocido, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

30 Etapa 2

El compuesto b3 se puede obtener sometiendo el compuesto b2 a la reacción de desprotección general de acetales.

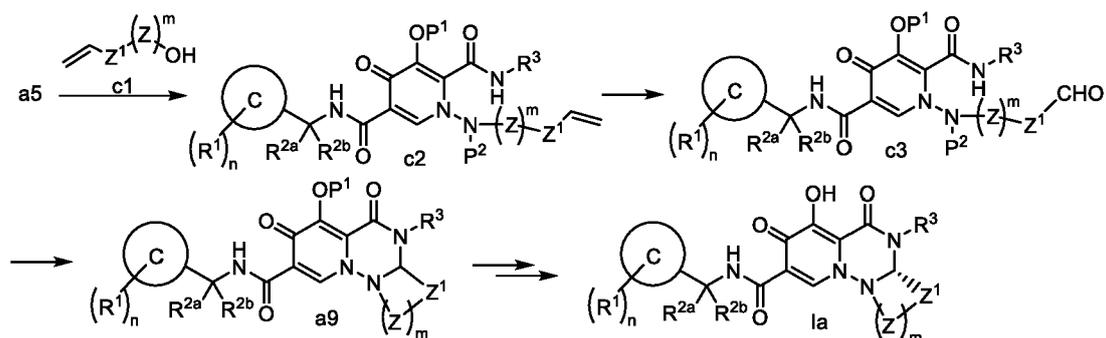
Etapa 3

35 Un compuesto a9 se puede obtener añadiendo un ácido, tal como ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético al compuesto b3 en presencia de un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, metanol, etanol, tolueno, DMF, DMA o THF, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 20 °C a 130 °C, preferentemente de 80 °C a 120 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

40 Etapa 4

El compuesto la se puede sintetizar de acuerdo con las etapas 7 y 8 del proceso 1 descrito anteriormente.

(Proceso 3)



en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

5 Etapa 1

El compuesto **c2** se puede obtener añadiendo el compuesto **c1**, que puede estar disponible en el mercado o se puede preparar mediante un método conocido, y un reactivo de Mitsunobu tal como DEAD/PPh<sub>3</sub>, DIAD/PPh<sub>3</sub>, DMEAD/PPh<sub>3</sub>, ADDP/*n*-Bu<sub>3</sub>P al compuesto **a5** en presencia de un disolvente tal como THF o tolueno, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

10

Etapa 2

El compuesto **c3** se puede obtener sometiendo el compuesto **c2** a la reacción general de escisión oxidativa de un alqueno. Ejemplos de la reacción incluyen una reacción por ozonólisis o usando K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>/NaIO<sub>4</sub> o similar.

15

Etapa 3

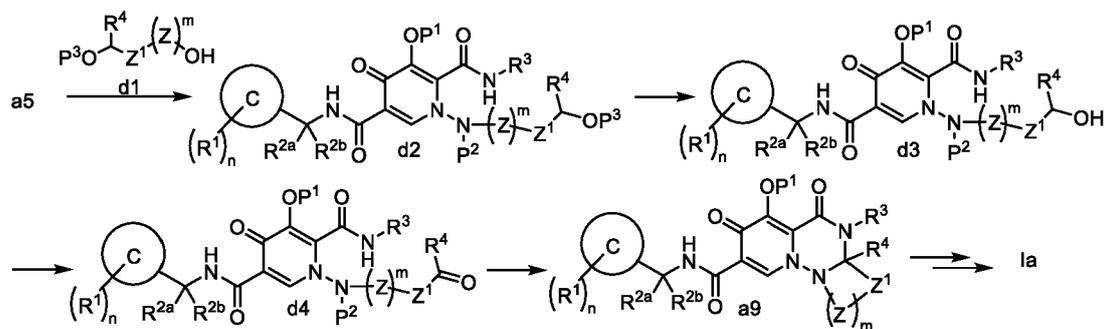
El compuesto **a9** se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto **c3** en las mismas condiciones que en la etapa 3 del proceso 2.

20

Etapa 4

El compuesto **1a** se puede sintetizar de acuerdo con las etapas 7 y 8 del proceso 1.

(Proceso 4)



25

en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

30 El compuesto **d2** se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto **a5** y el compuesto **d1** en las mismas condiciones que en la etapa 1 del proceso 3.

Etapa 2

35 El compuesto **d3** se puede obtener sometiendo el compuesto **d2** a la reacción de desprotección general de grupos protectores de hidroxilo.

Etapa 3

El compuesto **d4** se puede obtener sometiendo el compuesto **d3** a la reacción de oxidación general de grupos hidroxilo.

40

Etapa 4

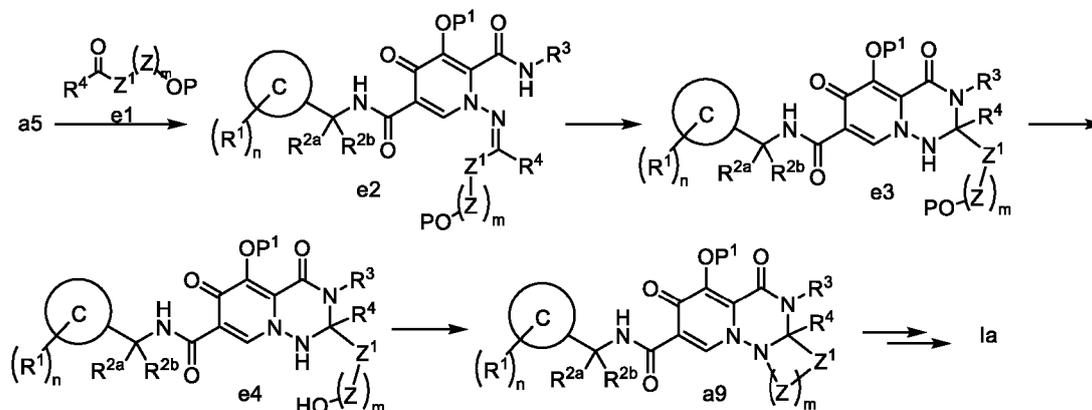
El compuesto **a9** se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto **d4** en las mismas condiciones que en la etapa 3 del proceso 2.

## Etapa 5

El compuesto la se puede sintetizar de acuerdo con las etapas 7 y 8 del proceso 1.

(Proceso 5)

5



en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

## 10 Etapa 1

El compuesto e2 se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto a5 y el compuesto e1 en las mismas condiciones que en la etapa 5 del proceso 1.

## Etapa 2

15 El compuesto e3 se puede obtener añadiendo una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio al compuesto e2 en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP o THF, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

## 20 Etapa 3

El compuesto e4 se puede obtener sometiendo el compuesto e3 a la reacción de desprotección general de grupos protectores de hidroxilo.

## Etapa 4

25 El compuesto a9 se puede obtener añadiendo un reactivo de Mitsunobu tal como DEAD/PPH<sub>3</sub>, DIAD/PPH<sub>3</sub>, DMEAD/PPH<sub>3</sub> o ADDP/n-Bu<sub>3</sub>P al compuesto e4 en presencia de un disolvente tal como THF o tolueno, y haciendo reaccionar la mezcla a una temperatura de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C, durante un periodo de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

## 30 Etapa 5

El compuesto la se puede sintetizar de acuerdo con las etapas 7 y 8 del proceso 1.

El compuesto de la presente divulgación así obtenido se puede modificar químicamente de manera adicional para sintetizar otro compuesto. Cuando un grupo funcional reactivo (por ejemplo, OH, COOH o NH<sub>2</sub>) está presente en un resto de una cadena lateral o similar durante la reacción, este grupo funcional se puede proteger antes de la reacción y desproteger después de la reacción, si se desea.

Ejemplos de grupos protectores (grupo protector de amino, grupo protector de hidroxilo, etc.) pueden incluir grupos protectores descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), tal como etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetilo y bencilo. Los métodos para introducir y eliminar los grupos protectores se pueden realizar mediante métodos utilizados habitualmente en química orgánica de síntesis [véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1991] o métodos equivalente a los mismos. La conversión de un grupo funcional contenido en cada sustituyente también se puede realizar mediante un método conocido [por ejemplo, *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock (1989)] distinto de los métodos de producción descritos anteriormente. Algunos compuestos de la presente divulgación se pueden convertir adicionalmente en nuevos derivados con los compuestos como intermedios para la síntesis. El intermedio y el compuesto de interés en cada método de producción descrito anteriormente se pueden someter a un método de purificación utilizado habitualmente en química orgánica de síntesis, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, o diversas técnicas de cromatografía, y de ese modo se pueden aislar o purificar. Como alternativa, el intermedio se puede someter a la siguiente reacción sin una purificación particular.

50

El compuesto de la presente invención es útil, como medicamento, por ejemplo, un fármaco antivírico. El compuesto de la presente invención tiene un marcado efecto inhibitorio sobre la integrasa del virus. De acuerdo con ello, se puede esperar que el compuesto de la presente invención tenga un efecto profiláctico o terapéutico sobre diversas enfermedades causadas por virus que crecen produciendo al menos integrasa en el momento de la infección de células animales, y es útil como, por ejemplo, inhibidor de la integrasa de retrovirus (por ejemplo, VIH-1, HIV-2, HTLV-1, SIV o FIV) y como fármaco contra el VIH. Un compuesto preferente también tiene las siguientes características como farmacocinética en el organismo: la concentración en sangre es alta; la duración de un efecto es larga; la transitividad al tejido es notable: y/o similares. Adicionalmente, un compuesto preferente es seguro con respecto a un efecto secundario (por ejemplo, inhibición de las enzimas CYP, mutagenicidad, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y arritmias).

El compuesto de la presente invención también se puede utilizar en terapia combinada con un fármaco contra el VIH que tenga un mecanismo de acción diferente, tal como un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de entrada.

El uso descrito anteriormente incluye no sólo el uso como combinación contra el VIH sino también el uso como agente concomitante que eleva la actividad contra el VIH de otro fármaco contra el VIH, como en politerapia o similares.

El compuesto de la presente invención se puede usar para prevenir que la infección con un vector retrovírico se propague a tejidos distintos de un tejido de interés cuando se usa un vector retrovírico basado en VIH o MLV en el campo de la terapia génica. En particular, cuando células o similares se infectan con el vector *in vitro* y se devuelven al organismo, la administración previa del compuesto de la presente invención puede prevenir la infección innecesaria del organismo.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral o por vía parenteral. Ejemplos del método de administración parenteral incluyen la administración percutánea, administración subcutánea, administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular, administración intraperitoneal, administración transmucosa, la inhalación, administración transnasal, gotas oculares, gotas óticas y administración intravaginal.

Para administración oral, cualquier forma farmacéutica utilizada habitualmente, tal como una preparación sólida para uso interno (por ejemplo, un comprimido, un polvo, un gránulo, una cápsula, una pastilla y una película) o una preparación líquida para uso interno (por ejemplo, una suspensión, una emulsión, un elixir, un jarabe, una limonada, un licor, un agua aromática, un extracto, una decocción y una tintura) se pueden preparar según un método de rutina y se pueden administrar. El comprimido puede ser un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con película, un comprimido con recubrimiento entérico, un comprimido de liberación sostenida, un comprimido para chupar, un comprimido sublingual, un comprimido bucal, un comprimido masticable o un comprimido de disgregación oral. El polvo y el gránulo pueden ser un jarabe seco. La cápsula puede ser una cápsula blanda, una microcápsula o una cápsula de liberación sostenida.

Para administración parenteral, cualquier forma farmacéutica utilizada habitualmente tal como una inyección, una gota y una preparación externa (por ejemplo, una gota ocular, una gota nasal, una gota ótica, un aerosol, un inhalante, una loción, una infusión, un linimento, una gárgara, un enema, una pomada, un emplastro, una gelatina, una crema, un parche, un apósito, un polvo para uso externo y un supositorio) se pueden administrar adecuadamente. La inyección puede ser una emulsión de tipo O/W, W/O, O/W/O, W/O/W, o similar.

La composición farmacéutica se puede fabricar mezclando una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención con diversos aditivos farmacéuticos adecuados para la formulación, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y similares. Además, la composición farmacéutica puede ser para pacientes pediátricos, pacientes geriátricos, casos u operaciones graves modificando apropiadamente la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, la formulación y/o los diversos aditivos farmacéuticos. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pediátricas se pueden administrar a recién nacidos (menos de 4 semanas de edad), lactantes (de 4 semanas y hasta menos de 1 año), niños pequeños (de 1 año o más y menos de 7 años), niños (de 7 años o más y menos de 15 años) o pacientes de 15 a 18 años. Las composiciones farmacéuticas geriátricas, por ejemplo, se administran a pacientes de 65 años o más.

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se establece de manera deseable teniendo en cuenta la edad o el peso corporal de un paciente, el tipo o la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, etc. Para administración oral, la dosis está dentro del intervalo habitual de 0,05 a 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg/día. Para administración parenteral, la dosis difiere en gran medida dependiendo de la vía de administración y está dentro del intervalo habitual de 0,005 a 10 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 a 1 mg/kg/día. Esta dosis se puede administrar una vez al día, una vez al mes o una vez cada tres meses.

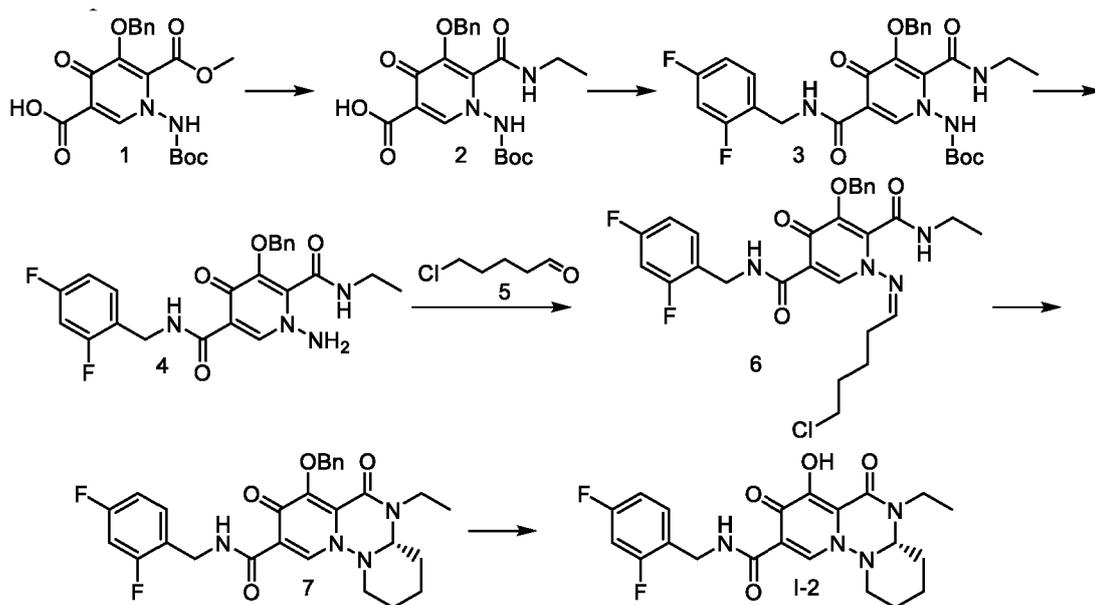
#### [Ejemplos]

En lo sucesivo en el presente documento, se describen ejemplos. Los compuestos II-20, II-31, II-42 y II-60 son de acuerdo con la invención reivindicada. Cualquier ejemplo que se refiera exclusivamente a compuestos distintos de los de la presente invención se incluye en el presente documento únicamente con fines de referencia.

## &lt;Abreviaturas&gt;

- ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina  
 5 Bn: bencilo  
 DEAD: azodicarboxilato de dietilo  
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo  
 DIEA: N,N-diisopropiletilamina  
 DMA: dimetilacetamida  
 10 DMEAD: azodicarboxilato de di-2-metoxietilo  
 DMF: dimetilformamida  
 DMSO: dimetilsulfóxido  
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 NMP: N-metilpirrolidona  
 15 PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio  
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio  
 THF: tetrahidrofurano  
 WSC HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- 20 El análisis de RMN obtenido en cada ejemplo se efectuó a 300 MHz o 400 MHz, y la medición se realizó usando DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>. A veces no se muestran todos los picos detectados en los datos de RMN. En los ejemplos, "N.<sup>o</sup>" representa el número del compuesto, "Estructura" significa una estructura química y "MS" representa un peso molecular mediante LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas).
- 25 (Condiciones de medición)
- (A) Columna: ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1,7 µm de d.i. 2,1 x 50 mm) (Corporación Waters)  
 Caudal: 0,8 ml/min; Longitud de onda de detección UV: 254 nm;  
 Fase móvil: [A]: una solución acuosa que contiene un 0,1 % de ácido fórmico, [B]: una solución de acetonitrilo que  
 30 contiene un 0,1 % de ácido fórmico  
 Se realizó un gradiente lineal del 5 % al 100 % de disolvente [B] en 3,5 minutos y luego se mantuvo el 100 % de disolvente [B] durante 0,5 minutos.
- (B) Columna: Shim-Pack XR-ODS (2,2 µm, d.i. 50 x 3,0 mm) (Corporación Shimadzu)  
 35 Caudal: 1,6 ml/min; Longitud de onda de detección UV: 254 nm;  
 Fase móvil: [A]: una solución acuosa que contiene un 0,1 % de ácido fórmico, [B]: una solución de acetonitrilo que contiene un 0,1 % de ácido fórmico  
 Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10 % al 100 % de disolvente [B] en 3 minutos y el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.
- 40 (C) Columna: Shim-Pack XR-ODS (2,2 µm, d.i. 50 x 3,0 mm) (Corporación Shimadzu)  
 Caudal: 1,6 ml/min; Longitud de onda de detección UV: 254 nm;  
 Fase móvil: [A]: una solución acuosa que contiene un 0,1 % de ácido fórmico, [B]: una solución de acetonitrilo que contiene un 0,1 % de ácido fórmico  
 45 Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10 % al 100 % de disolvente [B] en 8 minutos y el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.

## Ejemplo 1



## Etapa 1

- Al compuesto 1 (1,50 g, 3,59 mmol), se añadió una solución de 2 mol/l de etilamina en metanol (17,9 ml, 35,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida. A continuación se acidificó el residuo mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 2 (1,15 g, rendimiento del 74 %).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,53 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,57 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,24 (dt, J = 14,0, 6,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 4H).

## Etapa 2

- El compuesto 2 (9,59 g, 22,2 mmol) se disolvió en diclorometano (180 ml). A la solución, se añadieron (2,4-difluorofenil)metanamina (4,77 g, 33,3 mmol), PyBOP (13,9 g, 26,7 mmol) y DIEA (11,7 ml, 66,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 3 (11,5 g, rendimiento del 93 %).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,18 (ddt, J = 18,8, 10,2, 3,8 Hz, 3H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## Etapa 3

- El compuesto 3 (11,5 g, 9,54 mmol) se disolvió en dioxano (57,5 ml). A la solución, se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida. A continuación, al residuo se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo-metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto bruto obtenido se solidificó en éter diisopropílico para dar el compuesto 4 (7,80 g, rendimiento del 83 %).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,83 (m, 3H), 5,82 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## Etapa 4

- El compuesto 4 (200 mg, 0,438 mmol) se disolvió en THF (4 ml). A la solución, se añadieron el compuesto 5 (111 mg, 0,920 mmol) y ácido acético (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 6 (265 mg, rendimiento del 100 %).
- MS: m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>

## Etapa 5

- El compuesto 6 (245 mg, 0,438 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). A la solución, se añadió carbonato de cesio (428 mg, 1,31 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre

sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar una mezcla racémica (139 mg, rendimiento del 60 %).

La mezcla racémica obtenida se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto 7.

Columna: CHIRAFPAK IA/SFC (5 µm, d.i. 250 x 20 mm)

5 Caudal: 30 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 250 nm

Condiciones de fraccionamiento: se mantuvo una relación de composición MeOH/CO<sub>2</sub> = 45/55 y se envió la solución durante 21 minutos.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,46 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,41 (d, J = 10,4Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,39 (dd, J=14,3, 7,2 Hz, 1H), 3,18-2,88 (m, 3H), 2,24 (d, J = 14,7Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (d, J = 13,6Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,1Hz, 3H).

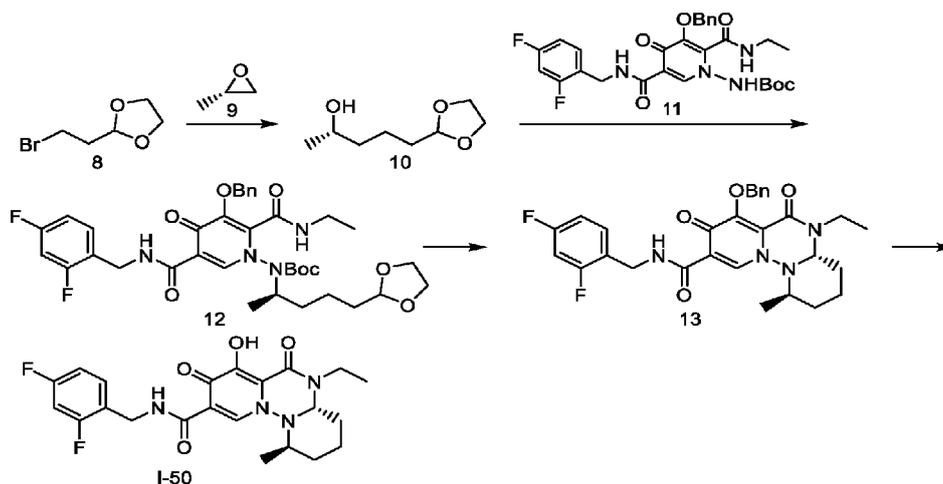
#### Etapa 6

15 El compuesto 7 (44,0 mg, 0,0840 mmol) se disolvió en DMF (0,88 ml). A la solución, se añadió cloruro de litio (35,7 mg, 0,842 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, seguida de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por destilación. El producto bruto obtenido se solidificó en éter dietílico para dar el compuesto I-2 (19 mg, rendimiento del 52 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:

20 11,98 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,36 (dd, J=15,2, 8,6Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,35 (td, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,00 (d, J = 10,8Hz, 1H), 2,31 (d, J = 15,4Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1Hz, 4H).

#### Ejemplo 2

25



#### Etapa 1

30 En atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución del compuesto 8 (1,3 ml, 11,1 mmol) en THF (7,0 ml) a una solución de magnesio (322 mg, 13,3 mmol) en THF (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió yoduro de cobre (210 mg, 1,1 mmol) y se añadió gota a gota una solución del compuesto 9 (1,2 ml, 16,6 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

35 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 10 (192 mg, rendimiento del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,86 (t, J = 4,8Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,36 (d, J = 4,5Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

40

#### Etapa 2

45 A una solución del compuesto 11 (334 mg, 0,60 mmol) en THF (2,0 ml), el compuesto 10 (192,2 mg, 1,2 mmol), trifetilfosfina (315 mg, 1,2 mmol) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (281 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó aproximadamente mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

MS: m/z = 699 [M+H]<sup>+</sup>

## Etapa 3

A una solución del producto bruto purificado (100 mg) obtenido en la Etapa 2 en acetonitrilo (1,0 ml), se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidrato (45,1 mg, 0,242 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 210 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se disolvió en DMF (1,0 ml). A la solución, se añadieron carbonato de cesio (140 mg, 0,43 mmol) y bromuro de bencilo (34,1  $\mu$ l, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el compuesto 13 (65,1 mg).

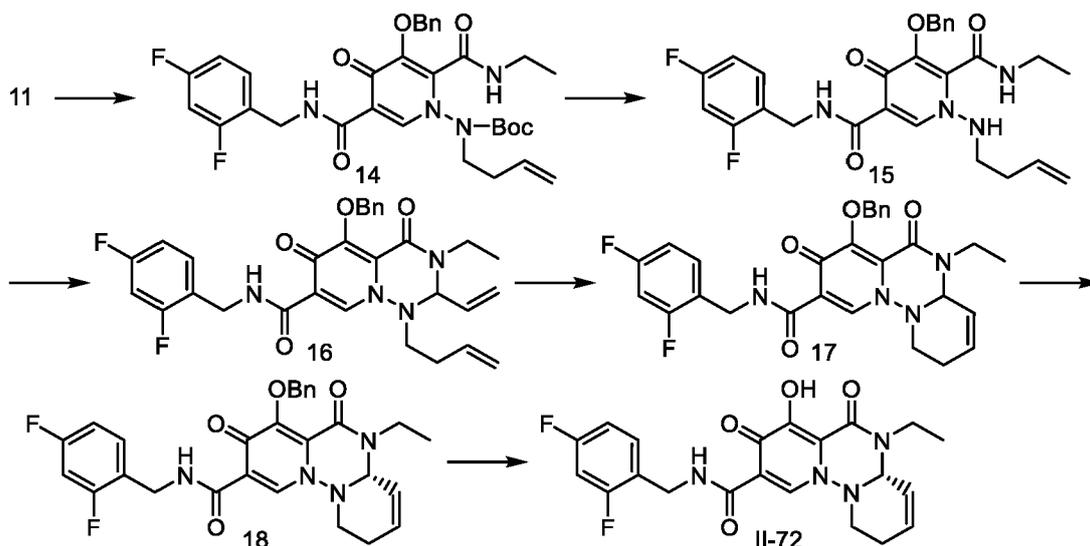
MS:  $m/z = 537 [M+H]^+$

## Etapa 4

El compuesto 13 se sometió a la misma reacción de la etapa 6 del Ejemplo 1 para dar el compuesto I-50 (31 mg, rendimiento del 57 %).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,64 (d,  $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

## Ejemplo 3



## Etapa 1

A una solución del compuesto 11 (352 mg, 0,629 mmol) en DMF (3,5 ml), se añadieron carbonato potásico (261 mg, 1,89 mmol) y 4-bromobuteno (147 mg, 0,943 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación.

MS:  $m/z = 611 [M+H]^+$

## Etapa 2

Al producto bruto obtenido en la etapa 1, se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (3,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación.

MS:  $m/z = 511 [M+H]^+$

## Etapa 3

Se disolvieron el producto bruto obtenido en la etapa 2, acroleína (102 mg, 1,83 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico hidrato (11,6 mg, 0,061 mmol) en dicloroetano (9,6 ml). La solución se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 16 (115 mg).

MS:  $m/z = 549 [M+H]^+$

## Etapa 4

Se disolvieron el compuesto 16 (66,4 mg, 0,121 mmol) y un catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (60 mg, 0,139 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 6 horas. Después se eliminó por destilación el disolvente de la solución de reacción y el residuo obtenido se purificó aproximadamente mediante

5 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol).

MS:  $m/z = 521 [M+H]^+$

## Etapa 5

El compuesto 17 obtenido en la etapa 4 se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto 18.

10 Columna: CHIRALPAK IC/SFC (5  $\mu\text{m}$ , d.i. 250 x 20 mm)

Caudal: 20 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 220 nm

Condiciones analíticas: se mantuvo una relación de composición MeOH/CO<sub>2</sub> = 70/30 y se envió la solución durante 21 minutos.

15

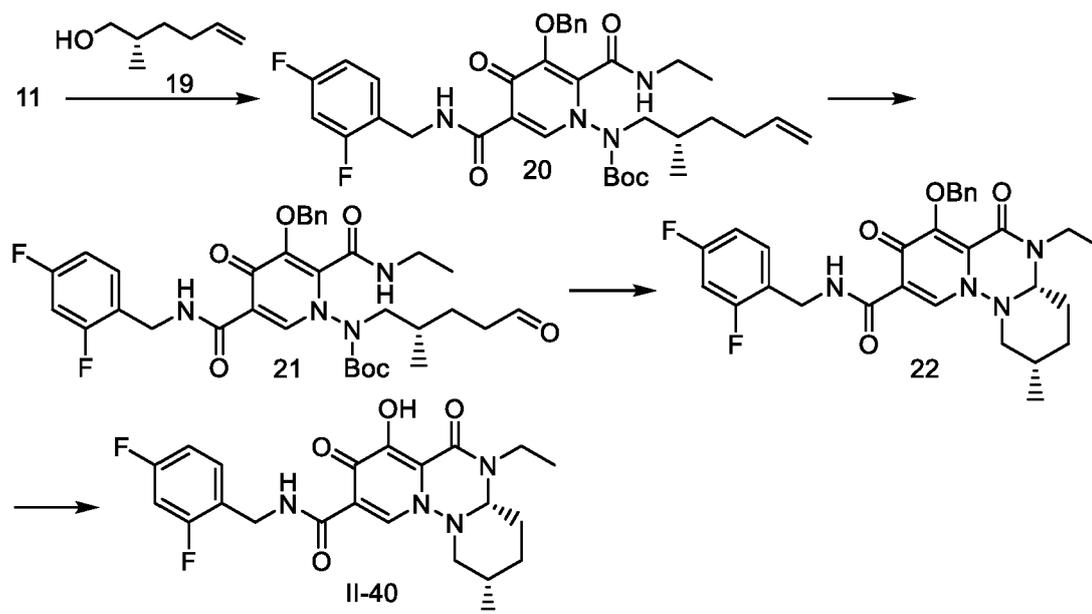
## Etapa 6

El compuesto 18 se sometió a la misma reacción de la etapa 6 del Ejemplo 1 para dar el compuesto IF72 (11 mg, rendimiento del 74 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,93 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,6Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 5,32 (d, J = 5,2Hz, 1H), 4,68 (dd, J=15,2, 6,0Hz, 1H), 4,61 (dd, J=15,6, 6,0Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 21,2, 7,2Hz, 1H), 3,53 (dt, J = 20,8, 6,8Hz, 1H), 3,39 (td, J = 11,2, 4,4Hz, 1H), 3,04 (dd, J=10,8, 6,8Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,35 (dt, J = 18,8, 4,8Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,2Hz, 3H).

25

## Ejemplo 4



## Etapa 1

30 A una solución del compuesto 11 (326 mg, 0,59 mmol), el compuesto 19 (87 mg, 0,77 mmol) y trifenilfosfina (307 mg, 1,18 mmol) en THF (3,5 ml), se añadió azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (274 mg, 1,18 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-

35 MS:  $m/z = 653 [M+H]^+$

## Etapa 2

40 Se suspendió el compuesto 20 (287 mg, 0,44 mmol) en dioxano (3,4 ml) y agua (2,3 ml). A la suspensión, se añadieron 2,6-lutidina (0,10 ml), *para*-periyodato de sodio (282 mg, 1,32 mmol) y osmiato potásico dihidrato (8,0 mg, 0,02 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró con Celite® y se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 21 (223 mg, rendimiento del 78 %).

MS: m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

#### Etapa 3

El compuesto 21 (192 mg, 0,29 mmol) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (1,47 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se destiló y el producto bruto obtenido se disolvió en tolueno (2,0 ml). A la solución, se añadió una cantidad catalítica de ácido acético y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, y luego el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de diastereómeros.

La mezcla de diastereómeros obtenida se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto 22 (69 mg, rendimiento del 44 %).

Columna: Dos columnas, CHIRALPAK IC/SFC (5 μm, d.i. 250 x 20 mm), se utilizaron en serie.

Caudal: 20 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 220 nm

Condiciones de fraccionamiento: se mantuvo una relación de composición MeOH/CO<sub>2</sub> = 65/35 y se envió la solución durante 35 minutos.

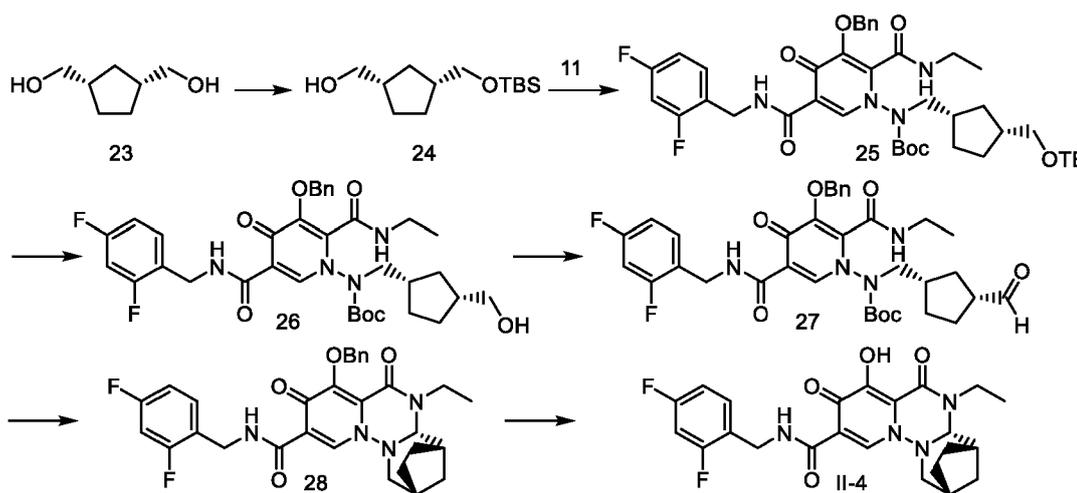
MS: m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>

#### Etapa 4

El compuesto 22 se sometió a la misma reacción de la etapa 6 del Ejemplo 1 para dar el compuesto II-40.

MS: m/z = 447 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 5



#### Etapa 1

A una solución del compuesto 23 (1,59 g, 12,2 mmol) en DMF (16,0 ml), se añadieron imidazol (0,998 g, 14,66 mmol) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (1,84 g, 12,21 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 24 (1,39 g, 47 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,47-3,55 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,88-1,95 (s, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,039 (s, 6H).

#### Etapa 2

A una solución del compuesto 24 (400 mg, 0,164 mmol), el compuesto 11 (700 mg, 1,26 mmol) y trifetilfosfina (660 mg, 2,52 mmol) en THF (7 ml), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (589 mg, 2,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó aproximadamente mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

#### Etapa 3

A una solución del compuesto 25 (1,06 g, 1,35 mmol) en THF (10,0 ml), se añadió una solución de 1 mol/l de TBAF en THF (1,63 ml, 1,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 26 (720 mg, rendimiento del 80 %).

MS: m/z = 669 [M+H]<sup>+</sup>

5

#### Etapa 4

A la solución del compuesto 26 (720 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (8,0 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadieron una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto 27 (393 mg, rendimiento del 55 %).

MS: m/z = 667 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 Etapa 5

Se calentó una solución del compuesto 27 (393 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo (8,0 ml) a 60 °C y se agitó durante 80 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El producto bruto obtenido se disolvió en DMF (4,0 ml). A la solución, se añadieron carbonato de cesio (576 mg, 1,77 mmol) y bromuro de bencilo (0,21 ml, 1,77 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto 28 (89 mg, rendimiento del 28 %).

Columna: Dos columnas, CHIRAPAK IC/SFC (5 µm, d.i. 250 x 20 mm), se utilizaron en serie.

Caudal: 20 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 220 nm

Condiciones de fraccionamiento: se mantuvo una relación de composición MeOH/CCF = 75/25 y se envió la solución durante 45 minutos.

MS: m/z = 549 [M+H]<sup>+</sup>

#### Etapa 6

El compuesto 28 se sometió a la misma reacción de la etapa 6 del Ejemplo 1 para dar el compuesto IF4 (11 mg, rendimiento del 74 %).

MS: m/z = 459 [M+H]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos también se sintetizaron de la misma manera que anteriormente.

#### 40 [Tabla 1]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-001		I-011	
I-003		I-012	
I-004		I-013	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	
I-010		I-019	

[Tabla 2]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-020		I-029	
I-021		I-030	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

[Tabla 3]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-038		I-046	
I-039		I-047	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

[Tabla 4]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-002		II-012	
II-003		II-013	

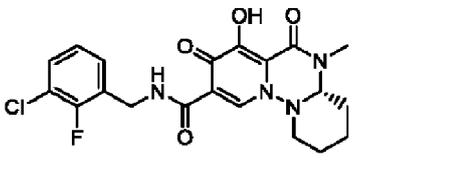
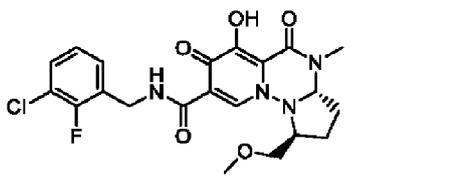
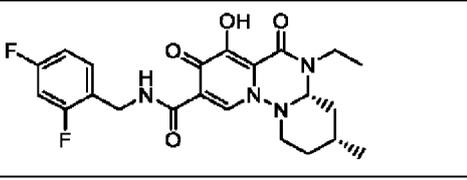
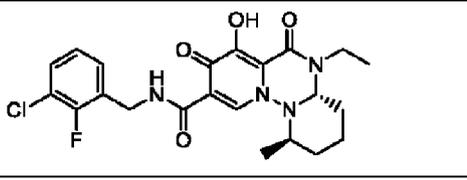
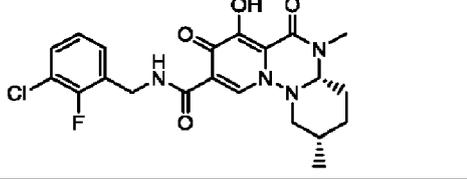
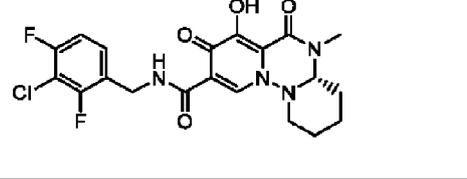
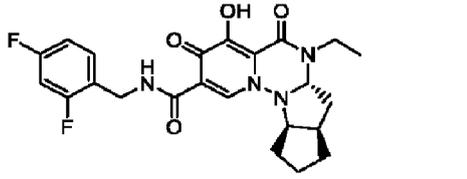
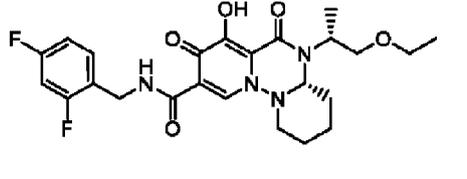
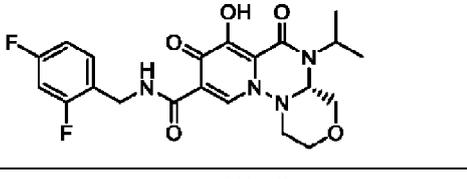
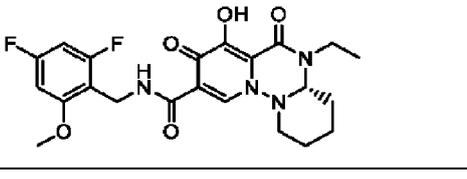
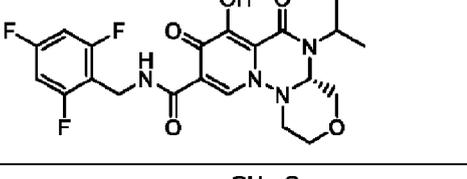
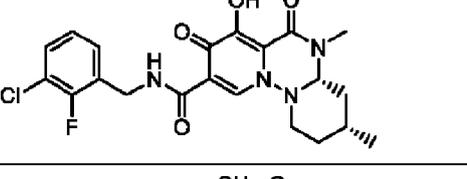
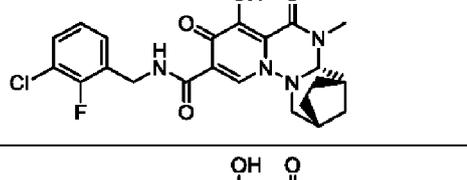
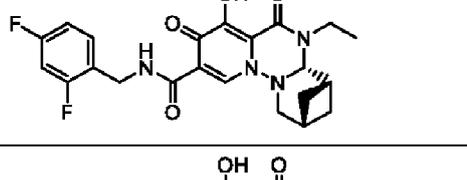
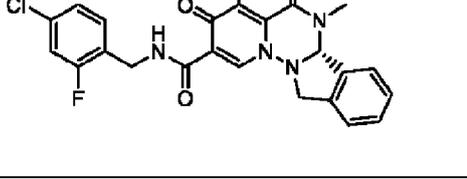
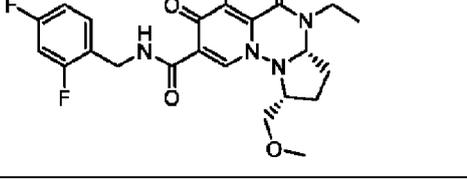
(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

[Tabla 5]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-021		II-030	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-022		II-031	
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	
II-029		II-038	

[Tabla 6]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

[Tabla 7]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-056		II-065	
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	
II-063		II-073	
II-064		II-074	

[Tabla 8]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

[Tabla 9]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-091		II-099	
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	
II-097		II-105	
II-098		II-106	

[Tabla 10]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	
II-115		II-124	

[Tabla 11]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

[Tabla 12]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-141		II-149	
II-142		II-150	
II-143		II-151	
II-144		II-152	
II-145		II-153	
II-146		II-154	
II-147		II-155	
II-148		II-156	

[Tabla 13]

N.º	Estructura	N.º	Estructura
II-157		II-159	
II-158			

Los datos físicos de cada compuesto se muestran a continuación.

[Tabla 14]

N.º	MS	Carga	N.º	MS	Carga	N.º	MS	Carga	N.º	MS	Carga	N.º	MS	Carga
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M-Cl	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M-Cl	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H			
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H			
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H			
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H			
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H			
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H			
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	433	M+H			
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H			
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H			
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H			
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H			
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	433	M+H	II-122	445	M+H			
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			
I-040	477	M+H	II-036	449	M+H	II-085	447	M+H	II-134	431	M+H			
I-041	501	M+H	II-037	445	M+H	II-086	431	M+H	II-135	435	M+H			
I-042	433	M+H	II-038	463	M+H	II-087	437	M+H	II-136	461	M+H			
I-043	531	M+H	II-039	461	M+H	II-088	492	M+H	II-137	461	M+H			
I-044	463	M+H	II-040	447	M+H	II-089	447	M+H	II-138	435	M+H			
I-045	451	M+H	II-041	463	M+H	II-090	449	M+H	II-139	449	M+H			
I-046	469	M+H	II-042	435	M+H	II-091	449	M+H	II-140	431	M+H			
I-047	465	M+H	II-043	501	M+H	II-092	415	M+H	II-141	434	M+H			
I-048	467	M+H	II-044	465	M+H	II-093	463	M+H	II-142	451	M+H			
I-049	483	M+H	II-045	435	M+H	II-094	451	M+H	II-143	510	M+H			

A continuación se describen ejemplos de ensayos biológicos para los compuestos de la presente divulgación.

Cualquiera de los compuestos de la presente divulgación tiene un marcado efecto inhibitorio sobre la integrasa del virus.

- 5 Específicamente, en los métodos de evaluación descritos a continuación, el compuesto de la presente divulgación tiene una CE50 de preferentemente 100 nM o menos, más preferentemente 10 nM o menos, más preferentemente de 5 nM.

Ejemplo de ensayo 1 - Actividad contra el VIH

- 10 Se prepararon diluciones en serie de una muestra de ensayo en una microplaca de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se dispensaron  $2,5 \times 10^5$  células/ml de una suspensión de células MT-4 a razón de 100 µl/pocillo en la placa que contenía la muestra de ensayo. A continuación, se dispuso una solución de virus VIH a razón de 50 µl/pocillo. La placa se mezcló con un mezclador de placas y se cultivó durante 4 días en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se dispuso una solución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) a razón de 30 µl/pocillo. La placa se hizo reaccionar durante 1 hora en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se retiraron 150 µl del sobrenadante de cada pocillo para no absorber las células. Se añadieron 150 µl de una solución de lisis celular a cada pocillo y se mezclaron bien con un mezclador de placas hasta que las células se lisaron completamente. La absorbancia de la placa mezclada se midió a dos longitudes de onda de 560 nm y 690 nm con un lector de microplacas. Se determinó una concentración inhibitoria del VIH del 50 % (CE50) a partir de una curva dependiente de la concentración utilizando el siguiente modelo de ajuste de curva

20  $y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$

A = tasa mínima de inhibición (control negativo, 0 %)

B = tasa máxima de inhibición (control positivo, 100 %)

- 25 C = concentración del compuesto en un punto de inflexión

D = coeficiente de la pendiente

x = concentración del compuesto

y = tasa de inhibición (%)

(Resultados)

30

[Tabla 15]

N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM
I-001	0,52	I-044	1,20	II-034	0,73	II-077	1,10	II-120	0,22
I-002	0,63	I-045	0,73	II-035	1,30	II-078	1,10	II-121	0,71
I-003	1,40	I-046	0,43	II-036	3,80	II-079	0,66	II-122	0,61
I-004	0,56	I-047	1,50	II-037	0,64	II-080	0,58	II-123	1,60
I-005	1,30	I-048	1,20	II-038	2,00	II-081	3,10	II-124	2,60
I-006	0,76	I-049	2,30	II-039	2,90	II-082	0,74	II-125	1,30
I-007	4,00	I-050	0,62	II-040	2,60	II-083	0,95	II-126	0,45
I-008	2,00	I-051	0,72	II-041	0,66	II-084	1,80	II-127	3,60
I-009	1,20	I-052	5,50	II-042	3,20	II-085	1,30	II-128	0,72
I-010	1,90	I-053	0,94	II-043	1,40	II-086	1,00	II-129	1,90
I-011	2,20	II-001	1,00	II-044	0,84	II-087	1,40	II-130	0,13
I-012	4,00	II-002	0,77	II-045	2,00	II-088	3,10	II-131	0,49
I-013	5,60	II-003	6,20	II-046	0,19	II-089	0,94	II-132	0,51
I-014	10,00	II-004	0,92	II-047	0,57	II-090	3,20	II-133	0,43
I-015	3,60	II-005	0,62	II-048	0,55	II-091	4,10	II-134	3,00
I-016	1,40	II-006	0,58	II-049	0,77	II-092	0,33	II-135	18,00
I-017	6,10	II-007	0,62	II-050	2,80	II-093	0,32	II-136	0,65
I-018	2,10	II-008	1,50	II-051	0,74	II-094	0,57	II-137	33,00
I-019	1,80	II-009	2,60	II-052	0,62	II-095	1,90	II-138	2,10
I-020	1,30	II-010	1,00	II-053	1,40	II-096	0,68	II-139	0,62
I-021	1,10	II-011	0,49	II-054	0,34	II-097	1,00	II-140	3,60
I-022	1,10	II-012	3,60	II-055	0,58	II-098	4,00	II-141	0,65
I-023	0,62	II-013	0,40	II-056	0,83	II-099	0,33	II-142	0,74
I-024	2,90	II-014	0,55	II-057	1,70	II-100	3,00	II-143	3,20
I-025	1,90	II-015	0,95	II-058	0,79	II-101	1,60	II-144	1,60
I-026	3,50	II-016	0,65	II-059	0,66	II-102	0,61	II-145	0,68
I-027	0,89	II-017	1,60	II-060	0,27	II-103	3,70	II-146	1,60
I-028	1,90	II-018	2,90	II-061	3,40	II-104	0,69	II-147	0,66
I-029	12,00	II-019	0,23	II-062	3,20	II-105	0,58	II-148	0,50
I-030	36,00	II-020	1,50	II-063	3,60	II-106	0,22	II-149	1,20
I-031	0,69	II-021	0,72	II-064	1,20	II-107	2,30	II-150	0,55
I-032	1,20	II-022	0,74	II-065	4,90	II-108	0,61	II-151	1,60

(continuación)

N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM	N.º	EC50 nM
I-033	2,50	II-023	0,46	II-066	0,17	II-109	2,40	II-152	0,70
I-034	1,30	II-024	1,40	II-067	0,62	II-110	2,10	II-153	0,74
I-035	3,20	II-025	1,10	II-068	0,61	II-111	0,56	II-154	0,67
I-036	1,40	II-026	0,18	II-069	0,90	II-112	0,70	II-155	1,20
I-037	2,00	II-027	0,39	II-070	0,58	II-113	0,72	II-156	0,33
I-038	0,72	II-028	1,40	II-071	0,74	II-114	1,50	II-157	2,20
I-039	4,40	II-029	3,80	II-072	0,83	II-115	0,87	II-158	0,27
I-040	0,70	II-030	0,86	II-073	0,25	II-116	0,68	II-159	0,56
I-041	0,66	II-031	0,34	II-074	0,71	II-117	2,00		
I-042	0,72	II-032	1,50	II-075	6,30	II-118	2,20		
I-043	3,50	II-033	0,22	II-076	3,30	II-119	0,54		

Los resultados del ensayo mostraron que los compuestos de la presente divulgación, que incluyen los compuestos de la presente invención, tiene una alta actividad contra el VIH, por tanto, se ha revelado que los compuestos de la presente divulgación, que incluyen los compuestos de la presente invención, son útiles como fármacos contra el VIH.

5 Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de evaluación de la resistencia

Se prepararon diluciones en serie de una muestra de ensayo en una microplaca de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se dispensaron 2,5 x 10<sup>5</sup> células/ml de una suspensión de células HeLa-CD4 a razón de 100 µl/pocillo en la placa que contenía la muestra de ensayo. A continuación, se dispuso una solución de virus VIH (cepa natural y cepa mutante) a razón de 50 µl/pocillo. La placa se mezcló con un mezclador de placas y se cultivó durante 3 días en una incubadora de CO<sub>2</sub>. El sobrenadante del cultivo en cada pocillo se retiró mediante succión. Se distribuyó un tampón de lisis celular en un kit de ensayo indicador a razón de 100 µl/pocillo y la placa se congeló en un congelador (-80 °C). La placa congelada en el congelador se descongeló a temperatura ambiente, después se mezcló con un mezclador de placas y se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante de cada pocillo se dispuso a razón de 20 µl/pocillo en una microplaca de 96 pocillos (NEGRA). Se dispuso un reactivo quimioluminiscente en el kit de ensayo indicador a razón de 100 µl/pocillo y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la intensidad de la luminiscencia se midió utilizando un dispositivo MicroBeta TRILUX. Se determinó una concentración inhibitoria del VIH del 50 % (CE50) a partir de una curva dependiente de la concentración utilizando el siguiente modelo de ajuste de curva logística de 4 parámetros.

$$y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A = tasa mínima de inhibición (control negativo, 0 %)

B = tasa máxima de inhibición (control positivo, 100 %)

25 C = concentración del compuesto en un punto de inflexión

D = coeficiente de la pendiente

x = concentración del compuesto

y = tasa de inhibición (%)

30 El grado de resistencia (factor de cambio (FC)) de cada cepa mutante se calculó según la siguiente expresión.

FC = EC50 de la cepa mutante/EC50 de la cepa natural (Resultados)

En la tabla se muestran los FC para la cepa mutante 1 (E138K/G140S/Q148H/N155H) y los FC para la cepa mutante 2 (E92Q/E138T/G140S/Q148H).

35 [Tabla 16]

N.º	cepa mutante 1	cepa mutante 2	N.º	cepa mutante 1	cepa mutante 2	N.º	cepa mutante 1	cepa mutante 2
I-002	24	22	II-026	8,1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9,9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6,9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3,1	4,2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3,1	7,4	II-042	15	7,9	II-105	48	62
II-009	4,6	7,7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5,6	6,4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5,7	7,3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6,1	8,7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6,4	8,9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6,6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6,8	7,7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4,2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7,3	7	II-087	38	14			

FC para la cepa mutante 3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H)

Compuesto I-15: 7,7

FC para la cepa mutante (T97A/E138T/G140S/Q148H)

Compuesto I-15: 10

De los resultados de los ensayos anteriores, se ha revelado que los compuestos de la presente divulgación, que incluyen los compuestos de la presente invención, tienen una alta barrera de resistencia y es menos probable que generen virus VIH resistentes.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de inhibición de CYP

Los grados en los que los compuestos de la presente divulgación inhibieron las cantidades de los respectivos metabolitos producidos se evaluaron en microsomas hepáticos humanos combinados disponibles en el mercado utilizando la O-desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), la metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), la 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), la O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) y la hidroxilación de terfenadina (CYP3A4), que son las reacciones típicas del metabolismo del sustrato de cinco especies moleculares principales de CYP humanas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) como índices.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5 µmol/l de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 µmol/l de tolbutamida (CYP2C9), 50 µmol/l S-mefenitoína (CYP2C19), 5 µmol/l dextrometorfano (CYP2D6), 1 µmol/L de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; enzima, microsoma hepático humano combinado, 0,2 mg de proteína/ml; concentración del compuesto de la presente divulgación, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

Cada uno de los cinco tipos de sustratos, los microsomas hepáticos humanos, o el compuesto de la presente divulgación en tampón Hepes, 50 mmol/l, se añadieron a una placa de 96 pocillos con la composición descrita anteriormente, y NADPH, como coenzima, para iniciar reacciones metabólicas. Después de la incubación a 37 °C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, la resorufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante de la centrifugación se cuantificó utilizando un contador multimarcaador de fluorescencia o LC/MS/MS, y el hidróxido de tolbutamida (metabolito de CYP2C9), el 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), el dextrometorfano (metabolito de CYP2D6) y alcohol de terfenadina. (metabolito de CYP3A4) en los sobrenadantes de centrifugación se cuantificaron mediante LC/MS/MS.

Sólo un disolvente, DMSO, que se utilizó para disolver el compuesto, se añadió a la solución de reacción en lugar del compuesto de la presente divulgación, y la mezcla se usó como control (100 %). Se calculó la actividad remanente (%) y la  $CI_{50}$  se calculó mediante estimación inversa basada en un modelo logístico utilizando las concentraciones y las tasas de supresión.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de MBI del CYP3A4 (MDZ)

Este ensayo en cuanto a la inhibición del CYP3A4 por el compuesto de la presente divulgación es para evaluar la capacidad de inhibición basada en el mecanismo (MBI) a partir de la mejora del efecto inhibidor, causado por una reacción del metabolismo, del compuesto de la presente divulgación. La inhibición del CYP3A4 se evaluó utilizando microsomas hepáticos humanos combinados mediante la reacción de 1-hidroxilación de midazolam (MDZ) como reacción marcadora.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 10 µmol/l de MDZ; tiempo de prereacción, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción metabólica del sustrato, 2 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; contenido de proteína de microsomas hepáticos humano agrupados, en la prereacción 0,5 mg/ml, en la reacción 0,05 mg/ml (en una dilución de 10 veces); concentraciones del compuesto de la presente divulgación en la prereacción, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos) o 0,83, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

Se añadieron microsomas hepáticos humano combinados y una solución del compuesto de la presente divulgación en tampón K-Pi (pH 7,4) como solución de prereacción a una placa de 96 pocillos en la composición de la prereacción. Una parte de la solución de prereacción se transfirió a otra placa de 96 pocillos y se diluyó 1/10 con tampón K-Pi que contenía un sustrato. Se añadió NADPH como coenzima para iniciar una reacción como reacción marcadora (sin prereacción: Preincubación 0 min). Después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Adicionalmente, se añadió NADPH a la solución de prereacción restante para iniciar una prereacción (la prereacción se realizó: Preincubación 30 min). Después de un tiempo predeterminado de la prereacción, una parte se transfirió a otra placa y se diluyó 1/10 con tampón K-Pi que contenía un sustrato para iniciar una reacción como reacción marcadora. Después de un tiempo predeterminado de reacción, una solución de

metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) se añadió para detener la reacción. Después de centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos la placa en la que se realizó cada reacción marcadora, se cuantificó el 1-hidroximidazolam en el sobrenadante mediante LC/MS/MS.

La muestra obtenida añadiendo solo DMSO, que es un disolvente que disuelve un compuesto, en lugar del compuesto de la presente divulgación, a una mezcla de reacción se adopta como control (100 %). La actividad remanente (%) se calcula para cada concentración del compuesto de la presente divulgación en comparación con el control, y el valor de la CI se calcula por estimación inversa mediante un modelo logístico que utiliza una concentración y una tasa de inhibición. Se calcula un valor desviado de la CI a partir del valor CI de preincubación 0 min/CI de preincubación 30 min. Un valor desviado de la CI de 1,5 o más se califica como positivo (+), y un valor desviado de la CI de 1,0 o menos se califica como negativo (-).

(Resultado)

Compuesto I-15: (-)

Compuesto II-066: (-)

Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de BA

Materiales y métodos para experimentos para evaluar la absorción oral

(1) Animales usados: se usaron ratas.

5 (2) Condiciones de cría: a las ratas se les permitió tomar libremente alimento sólido y agua del grifo esterilizada.

(3) Configuración de la dosis y la agrupación: se administró una dosis predeterminada por vía oral y por vía intravenosa. Los grupos se establecieron de la siguiente manera (la dosis se modificó según el compuesto):

Administración oral: 2 a 60  $\mu\text{mol/kg}$  o 1 a 30  $\text{mg/kg}$  ( $n = 2$  a 3)

Administración intravenosa: 1 a 30  $\mu\text{mol/kg}$  o 0,5 a 10  $\text{mg/kg}$  ( $n = 2$  a 3)

10 (4) Preparación de la solución de dosificación: la muestra de ensayo se administró como una solución o una suspensión para administración oral. La administración intravenosa se realizó después de la solubilización.

(5) Vías de administración: La administración oral se realizó obligatoriamente en el estómago mediante sonda oral. La administración intravenosa se realizó en la vena caudal mediante jeringas con aguja.

15 (6) Elemento de evaluación: se extrajo sangre a lo largo del tiempo y se midió la concentración del compuesto de la presente divulgación en plasma usando LC/MS/MS.

(7) Análisis estadístico: se calculó el área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma-tiempo como el cambio de la concentración del compuesto de la presente divulgación en plasma mediante el método de análisis de momento, y se calculó la biodisponibilidad (BA) del compuesto de la presente divulgación. a partir de la relación de dosis y la relación de AUC entre el grupo de administración oral y el grupo de administración intravenosa.

20 Ejemplo de ensayo 6: Ensayo de evaluación de la depuración  
Materiales y métodos experimentales

(1) Animales usados: se usaron ratas.

(2) Condiciones de cría: a las ratas se les permitió tomar libremente alimento sólido y agua del grifo esterilizada.

25 (3) Configuración de la dosis y la agrupación: se administró una dosis predeterminada por vía intravenosa. Los grupos se establecieron de la siguiente manera:

Administración intravenosa: 1  $\mu\text{mol/kg}$  ( $n = 2$ )

(4) Preparación de la solución de dosificación: la muestra de ensayo se solubilizó usando un disolvente de dimetilsulfóxido/propilenglicol = 1/1 y se administró.

30 (5) Método de administración: la muestra de ensayo se administró en la vena de la cola mediante una jeringa con una aguja de inyección.

(6) Elemento de evaluación: se extrajo sangre a lo largo del tiempo y se midió la concentración del compuesto de la presente invención en plasma usando LC/MS/MS.

35 (7) Análisis estadístico: la depuración corporal total (CL<sub>tot</sub>) y la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) se calcularon como el cambio de la concentración del compuesto de la presente divulgación en plasma mediante el método de análisis del momento.

Compuesto I-15: 0,111  $\text{ml/min/kg}$ , 12,3 h

Compuesto II-028: 0,102  $\text{ml/min/kg}$ , 26,7 h

40 Los resultados mostraron que el compuesto de la presente divulgación tiene una depuración pequeña y una semivida larga, por tanto, se ha revelado que el compuesto de la presente divulgación es útil como inhibidor de la integrase de acción prolongada.

Ejemplo de ensayo 7 (ensayo de estabilidad metabólica)

45 Se hicieron reaccionar microsomas hepáticos humanos combinados disponibles en el mercado con el compuesto de la presente divulgación durante un tiempo determinado. Se calculó una tasa residual mediante la comparación entre la muestra que reaccionó y la muestra que no reaccionó para evaluar el grado en el que el compuesto de la presente divulgación se metaboliza en el hígado.

50 Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37 °C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1  $\text{mmol/l}$  de NADPH en 0,2 ml de un tampón (50  $\text{mmol/l}$  de Tris-HCl pH 7,4, 150  $\text{mmol/l}$  de cloruro de potasio, 10  $\text{mmol/l}$  de cloruro de magnesio) que contenía 0,5 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de la solución de reacción a 100  $\mu\text{l}$  de una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) y se mezclaron, y la mezcla se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de la presente divulgación en el sobrenadante de centrifugación se cuantificó mediante LC/MS/MS o extracción en fase sólida (SPE)/MS. La cantidad del compuesto de la presente divulgación que quedó después de la reacción se calculó con la cantidad del compuesto a los 0 minutos de la reacción definida como el 100 %.

55 (Resultados) La tasa residual del compuesto a una concentración de 0,5  $\mu\text{mol/l}$  se muestra en la siguiente tabla.

[Tabla 17]

N.º	tasa residual										
I-002	103	II-015	74,3	II-028	74,2	II-051	96	II-099	88,6	II-136	77,2
I-006	92,5	II-018	77,6	II-031	86	II-060	61,6	II-102	101	II-153	75,4
I-011	88	II-020	90,7	II-040	88,3	II-066	97,7	II-104	96,9	II-156	98,6
I-015	103	II-021	89,1	II-041	94,3	II-071	104	II-105	84,3	II-157	105
II-004	81,6	II-022	101	II-042	97,4	II-077	100	II-106	96,1		
II-005	80,2	II-023	82,9	II-046	88,4	II-087	105	II-108	97,2		
II-009	80,8	II-024	84,1	II-048	73,3	II-090	95,7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87,5	II-049	83,2	II-093	97,5	II-133	101		

## Ejemplo de ensayo 8: Ensayo de Ames de fluctuación

Se evaluó la mutagenicidad del compuesto de la presente divulgación.

- Se inocularon 20 µl de bacilo tifoideo de rata almacenado en congelación (cepa de *Salmonella typhimurium* TA98, cepa TA100) en 10 ml de un medio nutritivo líquido (caldo nutritivo Oxoid n.º 2 al 2,5 %) y este se precultivó con agitación a 37 °C durante 10 horas. Para la cepa TA98, se centrifugaron de 7,70 a 8,00 ml de la solución bacteriana (2000 x g, 10 minutos) para retirar el medio de cultivo. Las bacterias se suspendieron en un tampón Micro F (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3,5 g/l, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 g/l, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 g/l, citrato trisódico dihidrato: 0,25 g/l y MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O: 0,1 g/l) con el mismo volumen que el de la solución bacteriana utilizada para la centrifugación. La suspensión se añadió a 120 ml de medio de exposición (tampón Micro F que contiene biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml y glucosa: 8 mg/ml). Para la cepa TA100, se añadieron de 3,10 a 3,42 ml de la solución bacteriana a un volumen de 120 a 130 ml del medio de exposición para preparar una solución bacteriana de ensayo. Cada 12 µl de solución en DMSO del compuesto de la presente divulgación (dilución en varias etapas desde la dosis máxima de 50 mg/ml a una tasa de 2 a 3 veces), DMSO como control negativo, y 50 µg/ml de solución en DMSO de 1-óxido de 4-nitroquinolina para la cepa TA98, 0,25 µg/ml de solución en DMSO de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida para la cepa TA100 en condiciones de no activación del metabolismo, 40 µg/ml de solución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA98, 20 µg/ml de solución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA100 en condiciones de activación del metabolismo como control positivo, y 588 µl de la solución bacteriana de ensayo (una solución mixta de 498 µl de la solución bacteriana de ensayo y 90 µl de mezcla S9 con la condición de activación del metabolismo) se mezclaron y se cultivaron con agitación a 37 °C durante 90 minutos. Se mezclaron 460 µl de la solución bacteriana expuesta al compuesto de la presente divulgación con 2300 µl de medio indicador (tampón Micro F que contiene 8 µg/ml de biotina, 0,2 µg/ml de histidina, 8 mg/ml de glucosa, 37,5 µg/ml de púrpura de bromocresol), cada 50 µl se dispensaron en una microplaca de 48 pocillos/dosis, y esta se sometió a cultivo estacionario a 37 °C durante 3 días. Dado que un pocillo que contiene una bacteria, que ha adquirido la capacidad de crecimiento por la mutación de un gen de la enzima sintetizadora de un aminoácido (histidina), cambia de color púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se contó el pocillo de crecimiento bacteriano que se había vuelto amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evaluó comparándolo con un grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) significa que la mutagenicidad es positiva.

## Ejemplo de ensayo 9: Ensayo de hERG

- Con el fin de evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma del compuesto de la presente divulgación, se estudiaron los efectos del compuesto de la presente divulgación sobre la corriente de K<sup>+</sup> rectificadora retardada (I<sub>Kr</sub>), que desempeña una función importante en el proceso de repolarización ventricular, usando células CHO que expresan el canal del gen relacionado con el éter a gogó humano (hERG). Después de retener una célula a un potencial de membrana de -80 mV mediante el método de pinzamiento zonal de células completas utilizando un sistema de pinzamiento zonal automatizado (QPatch; Sophion Bioscience A/S) y dio un potencial de fuga de -50 mV, la I<sub>Kr</sub> inducida por la estimulación de despolarización a +20 mV durante 2 segundos y, por otra parte, la estimulación de repolarización a -50 mV durante 2 segundos, se registró. Una solución de dimetilsulfóxido al 0,1 % en una solución extracelular (NaCl: 145 mmol/l, KCl: 4 mmol/l, CaCl<sub>2</sub>: 2 mmol/l, MgCl<sub>2</sub>: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/l, pH = 7,4) se usa como vehículo. El vehículo y una solución del compuesto de la presente divulgación disuelto a una concentración objetivo en la solución extracelular se aplican respectivamente a la célula durante 7 minutos o más a temperatura ambiente. A partir de la I<sub>Kr</sub> obtenida, se midió un valor absoluto de la corriente de cola máxima en función del valor de corriente al potencial de membrana en reposo utilizando un software de análisis (software QPatch Assay; Sophion Bioscience A/S). La corriente de cola máxima después de la aplicación del compuesto de la presente divulgación con respecto a la corriente de cola máxima después de la aplicación del vehículo se calculó además como la tasa de inhibición para evaluar la influencia del compuesto de la presente divulgación sobre la I<sub>Kr</sub>.

## Ejemplo de ensayo 10: Ensayo de solubilidad

- La solubilidad del compuesto de la presente divulgación se determinó en condiciones de adición de DMSO al 1 %. Se preparó una solución de 10 mmol/l del compuesto con DMSO. Se añadieron respectivamente 2 µl de la solución del compuesto de la presente divulgación a 198 µl de fluido JP-1 o fluido JP-2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las soluciones mezcladas se filtraron por succión. Los filtrados se diluyeron 10 o 100 veces con metanol/agua = 1/1 (V/V) o acetonitrilo/metanol/agua = 1/1/2 (V/V/V), y se midieron las concentraciones en los filtrados mediante el método de la curva de calibración absoluta utilizando LC/MS o extracción en fase sólida (SPE)/MS. La composición del fluido JP-1 es la siguiente. Se añade agua a 2,0 g de cloruro de sodio y 7,0 ml de ácido clorhídrico hasta alcanzar 1000 ml. La composición del fluido JP-2 es la siguiente. Se añade 1 volumen de agua a 1 volumen de la solución en la que se disuelven 3,40 g de dihidrogenofosfato de potasio y 3,55 g de hidrogenofosfato de disodio anhidro en agua hasta alcanzar 1000 ml.

## Ejemplo de ensayo 11: Prueba de solubilidad del polvo

- Se colocó una cantidad apropiada del compuesto de la presente divulgación en recipientes apropiados, y se añadieron 200 µl de fluido JP-1 (se añade agua a 2,0 g de cloruro de sodio y 7,0 ml de ácido clorhídrico para alcanzar 1000 ml), fluido JP-2 (se añade 1 volumen de agua a 1 volumen de la solución en la que se disuelven 3,40 g de dihidrogenofosfato de potasio y 3,55 g de hidrogenofosfato de disodio anhidro en agua para alcanzar 1000 ml), o 20 mmol/l de taurocolato de sodio (TCA) en fluido JP-2 (se añade fluido JP-2 a 1,08 g de TCA para alcanzar 100 ml)

a cada recipiente. Cuando el compuesto se disolvió por completo, se añadió una cantidad apropiada del compuesto de la presente divulgación. Después de agitar durante 1 hora a 37 °C, la mezcla se filtró y se añadieron 100 µl de metanol a 100 µl de cada filtrado (doble dilución). La tasa de dilución se modificó según fue necesario. Se confirmó la ausencia de burbujas de aire y depósitos, y los recipientes se cerraron herméticamente y se agitaron. El compuesto de la presente divulgación se cuantificó mediante el método de la curva de calibración absoluta usando HPLC.

#### Ejemplo de ensayo 12: Ensayo de Ames

El compuesto de la presente divulgación se evalúa para determinar su mutagenicidad mediante el ensayo de Ames con las cepas de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 y TA1537 y una cepa de *Escherichia coli* WP2uvrA como cepas bacterianas de ensayo. Se mezclan 0,1 ml de una solución en DMSO del compuesto de la presente divulgación con 0,5 ml de mezcla S9 en condiciones de activación metabólica o 0,5 ml de una solución tampón de fosfato y 0,1 ml de cada solución bacteriana de ensayo en condiciones de activación no metabólica, y la mezcla se deposita como recubrimiento sobre una placa de agar con un mínimo de glucosa junto con 2 ml de agar blando para recubrimiento que contiene histidina y biotina o triptófano. Al mismo tiempo, se realizan también ensayos similares con una sustancia de control negativo (DMSO) y una sustancia de control positivo (2-(2-furil)-3'(5-nitro-2-furil)acrilamida, azida de sodio, 9-aminoacridina o 2-aminoantraceno). Después del cultivo a 37 °C durante 48 horas, las colonias retromutadas que han aparecido se cuentan y se evalúan en comparación con el grupo de control negativo. Cuando el número de colonias retromutadas aumenta de manera dependiente de la concentración y llega a ser el doble o más del número de colonias del grupo de control negativo, se determina la positividad (+).

#### Ejemplo de ensayo 13: Ensayo de Nav

Con el fin de evaluar el riesgo de arritmogénesis del compuesto de la presente divulgación, se estudiaron los efectos del compuesto de la presente divulgación sobre la corriente de Na<sup>+</sup> (I<sub>Na</sub>), que desempeña una función importante en el proceso de despolarización del miocardio, utilizando células HEK que expresan el canal de sodio dependiente de voltaje (canal Nav 1.5) codificado por el gen SCN5A.

Una célula se retiene a un potencial de membrana de -100 mV mediante el método de pinzamiento zonal de células completas utilizando un sistema de pinzamiento zonal automatizado (QPatch; Sophion Bioscience A/S), la I<sub>Na</sub> inducida por la estimulación de despolarización a -10 mV durante 20 milisegundos, se registró. Una solución de dimetilsulfóxido al 0,3 % en una solución extracelular (NaCl: 145 mmol/l, KCl: 4 mmol/l, CaCl<sub>2</sub>: 2 mmol/l, MgCl<sub>2</sub>: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/l, TEA (hidróxido de tetraetilamonio): 10 mmol/l, pH 7,4) se usó como vehículo. El vehículo y una solución del compuesto de la presente divulgación disueltos a una concentración objetivo en la solución extracelular se aplicaron respectivamente a la célula durante 5 minutos o más a temperatura ambiente. A partir de la I<sub>Na</sub> obtenida, se midió un valor absoluto de la corriente de pico máxima en función del valor de corriente en el potencial de membrana en reposo utilizando un software de análisis (software QPatch Assay; Sophion Bioscience A/S). La corriente de pico máxima en el momento de la aplicación del compuesto de la presente divulgación con respecto a la corriente de pico máxima en el momento de la aplicación del vehículo se calculó adicionalmente para evaluar la influencia del compuesto de la presente divulgación sobre la I<sub>Na</sub>.

(Resultado)

Compuesto I-2: 101 %

Compuesto I-15: 92,1 %

Compuesto II-31: 79 %

De los resultados anteriores en los que no se observó ningún aumento aparente de la corriente, se ha revelado que el compuesto de la presente divulgación, que incluye un compuesto de la presente invención, tiene pocas preocupaciones de arritmia debido a un aumento de la corriente de Na.

#### Ejemplo de ensayo 14: Ensayo de evaluación de la actividad contra el VIH utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de humanos sanos

Se prepararon diluciones en serie de una muestra de ensayo en una microplaca de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se mezclaron 1,0 x 10<sup>5</sup>/pocillo de PBMC estimuladas con fitohemaglutinina (PHA) y una solución de virus VIH en el número requerido de pocillos y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 1 hora. Después de la reacción, la suspensión celular se centrifugó y el sobrenadante se descartó, y las células infectadas se dispersaron en el medio de cultivo en el número requerido de pocillos a razón de 150 µl/pocillo. El medio obtenido se dispensó a razón de 150 µl/pocillo en una microplaca de 96 pocillos que contenía la muestra de ensayo. La placa se mezcló con un mezclador de placas y se cultivó durante 4 días en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se midió la actividad de la transcriptasa inversa en el medio de cultivo. Se determinó una concentración inhibitoria del VIH del 90 % (CE90) a partir de una curva dependiente de la concentración utilizando el siguiente modelo de ajuste de la curva logística de 4 parámetros,  $y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$

A = tasa mínima de inhibición (control negativo, 0 %)

B = tasa máxima de inhibición (control positivo, 100 %)

C = concentración del compuesto en un punto de inflexión

D = coeficiente de la pendiente

x = concentración del compuesto

y = tasa de inhibición (%)

(Resultados)

Compuesto II-31: 0,73 nM

Compuesto II-51: 3,3 nM

- 5 Ejemplo de ensayo 15: Ensayo de evaluación de la actividad contra el VIH en presencia de proteína sérica humana. Se prepararon diluciones en serie de una muestra de ensayo en una microplaca de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se dispuso una solución de proteína sérica humana (concentración de proteína sérica humana del 50 %) a razón de 100 µl/pocillo en una microplaca de 96 pocillos que contenía la muestra de ensayo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la placa de ausencia de suero, el medio de cultivo se dispuso a razón de 100 µl/pocillo. Se mezclaron 3,0 x 10<sup>5</sup>/pocillo de células MT-4 y 3 µl/pocillo de una solución de virus VIH en una cantidad del número requerido de pocillos, y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 1 hora. Después de la reacción, la suspensión celular se centrifugó y el sobrenadante se descartó, y las células infectadas se dispersaron en el medio de cultivo en una cantidad del número requerido de pocillos a razón de 50 µl/pocillo, y se dispensaron a razón de 50 µl/pocillo en una microplaca de 96 pocillos que contenía la muestra de ensayo y la proteína sérica humana (concentración final de la proteína sérica humana: 25 %). La placa se mezcló con un mezclador de placas y se cultivó durante 4 días en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se dispuso una solución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) a razón de 30 µl/pocillo. La placa se hizo reaccionar durante 1 hora en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se retiraron 150 µl del sobrenadante de cada pocillo para no absorber las células. Se añadieron 150 µl de una solución de lisis celular a cada pocillo y se mezclaron bien con un mezclador de placas hasta que las células se lisaron completamente. La absorbancia de la placa mixta se midió a dos longitudes de onda de 560 nm y 690 nm utilizando un lector de microplacas. Se determinó una concentración inhibitoria del VIH del 50 % (CE50) a partir de una curva dependiente de la concentración utilizando el siguiente modelo de ajuste de curva logística de 4 parámetros.
- 10  $y = A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$

- 25 A = tasa mínima de inhibición (control negativo, 0 %)  
 B = tasa máxima de inhibición (control positivo, 100 %)  
 C = concentración del compuesto en un punto de inflexión  
 D = coeficiente de la pendiente  
 x = concentración del compuesto  
 y = tasa de inhibición (%)

- 30 El cambio de potencia (PS) también se calculó basándose en la siguiente expresión. Obsérvese que el PS es un valor de extrapolación del 100 % de la concentración de proteína sérica humana.  
 $PS = 4 \times (CE50 \text{ en presencia de } 25 \% \text{ de proteína sérica humana} / CE50 \text{ en ausencia de proteína sérica humana})$

- 35 (Resultado)  
 En la tabla se muestra el PS en presencia de proteína sérica humana (valor de extrapolación del 100 %).  
 Compuesto II-31: 364  
 Compuesto II-51: 236

- 40 Ejemplo de preparación  
 El compuesto de la presente invención se puede administrar como una composición farmacéutica a través de cualquier vía convencional, en particular, por vía entérica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimido o cápsula, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de inyección o suspensión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de una loción, un gel, una pomada o una crema, o en forma transnasal, o en forma de supositorio. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se puede producir mediante un método de mezcla, granulación o recubrimiento según un método convencional. Por ejemplo, se puede preparar una composición oral en forma de un comprimido, un gránulo o una cápsula que contiene un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, o similar y el principio activo o similar. Igualmente, se puede preparar una composición inyectable en forma de una solución o una suspensión y se puede esterilizar. La composición inyectable puede contener también un conservante, un estabilizante, un agente regulador del pH o similar.

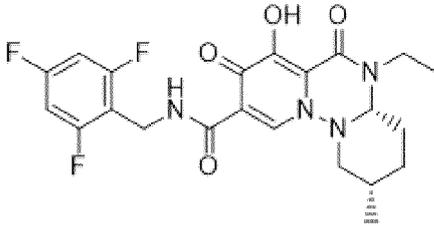
**[Aplicabilidad industrial]**

- 55 El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria de la integrasa y/o actividad inhibitoria del crecimiento celular contra un virus, en particular, el VIH. De acuerdo con ello, el compuesto de la presente invención es útil en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades, infecciones por virus (por ejemplo, SIDA) y similares que implican a la integrasa.

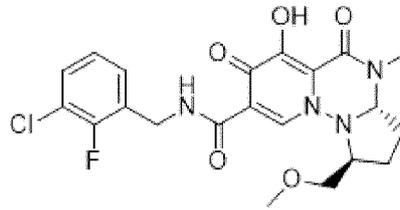
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

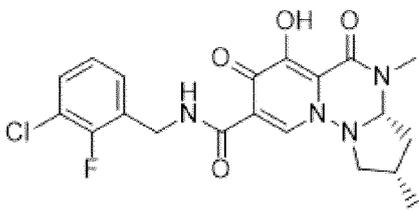
5



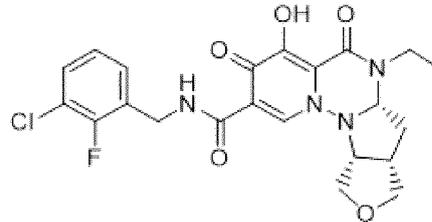
II-20,



II-31,



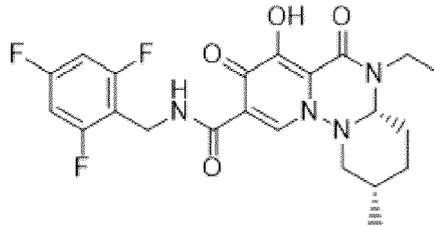
II-42, y



II-60.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es

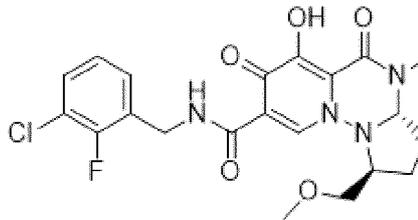
10



II-20.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es

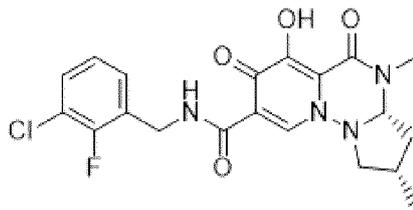
15



II-31.

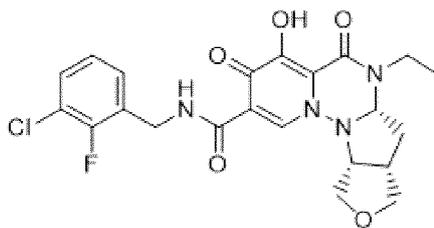
4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es

20



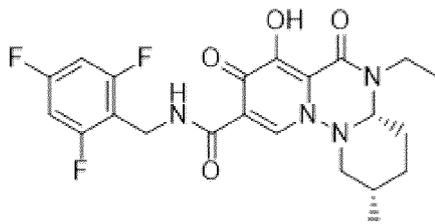
II-42.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



II-60.

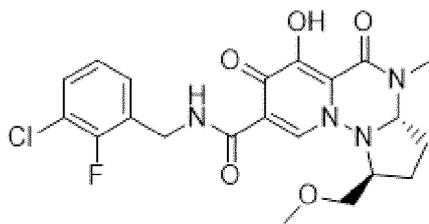
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



II-20.

5

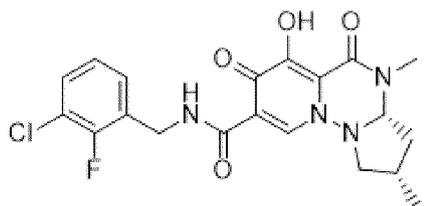
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



II-31.

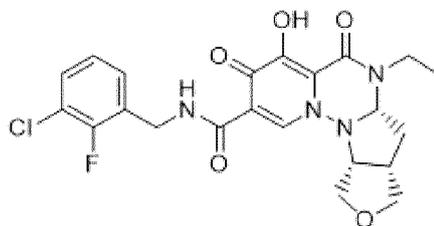
10

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



II-42.

15 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



II-60

20 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y b) opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la infección por VIH.
- 5