

02 113212



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02113212 00000000

Folios: 129

Fecha (AMB): 2002-12-13 15:18:09

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE HACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre SHIONOGI & CO., LTD.

Dirección 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuoku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JAPON
Nacionalidad o Domicilio Osaka - JAPON
Lugar de Constitución

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono 610 74 80 Fax 610 07 06

E-mail acastell@impsat.net.co

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Akihiko SATO

Dirección 5-1, Mishima 2-chome, Settsu-shi, Osaka 566-0022 - JAPON

Nacionalidad o Domicilio Japonesa

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/JP01/04887

Fecha

11/6/01

Publicación Internacional No

WO 01/96329 A1

Fecha

20/12/01

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES MEDICINALES QUE CONTIENEN DERIVADOS DE
PROPENONA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, A61K 31/4155, 31/41, 31/443, 31/506, 31/4439, 31/7072, 31/522, 31/675, 31/551, 31/496, 31/513, 31/165, 31/4196, 31/5517, 31/498, 31/341, 31/4725, 31/426, 31/496, 31/4709, 31/366, 31/519, 31/538, 31/4402, 31/472, 31/499, 45/00, A61P 43/12, 31/187

A61K 31/33

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

JP

13/06/2000

2000-176844

⑨

Comprobante de pago No.

02-80.509

Fecha

Noviembre 29, 2002

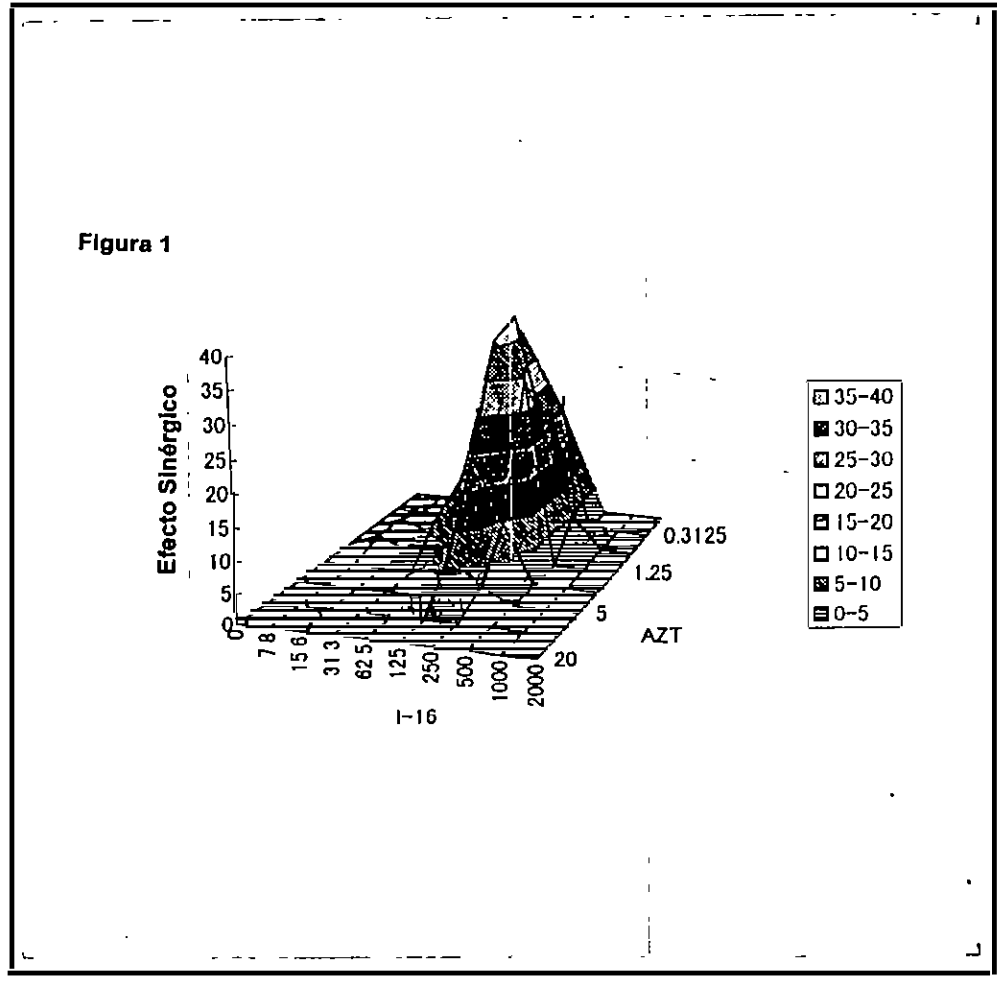
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA *Margarita Castellanos*
C C No 39.779.654 Usaqué - TPA 70.819 C.S.J.

13 DIC. 2002



Industria y Comercio

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02113212 00000000
Fecha (AND): 2002-12-13 15:18:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 129

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 80.509
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2002

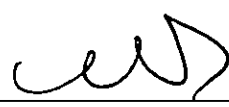
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7035372	29/11/2002	2,392.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378.000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C., Colombia

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de
Shionogi & Co., Ltd.

domiciado (s) en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o**
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No 93-09, Bogotá - Colombia para _____

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales, su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Para la obtención de Registros Sanitarios, c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales

Dado y firmado hoy 18 de Octubre del 2002

en Osaka, JAPON

Po. Shionogi & Co., Ltd.
Motozo SHIONO - Presidente

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Shionogi & Co., Ltd.

of 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No 93-09 Bogotá - COLOMBIA to _____

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following

a) Obtention of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns, its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) For the obtention of Sanitary Registrations, c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights, actions and suits instituted by us or against us, and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this 18th day of October, 2002

in Osaka, JAPAN

By Motozo SHIONO, President
Shionogi & Co., Ltd.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Motozo Shiono

OSAKALEGAL AFFAIRSBUREAU

NOTARY.

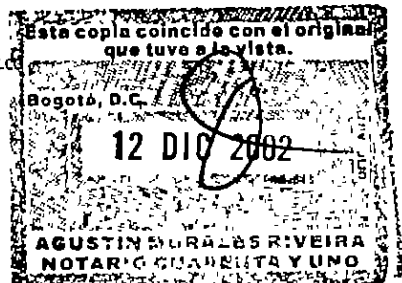
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax (571) 610 0706 - e-mail acastella@mpsnet.net.co





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Isao ABE**
3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**
4. bears the seal/stamp of **Isao ABE, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **OCT. 21. 2002**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **03188**

9. Seal/stamp:

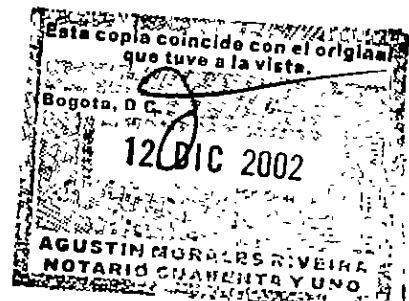


10. Signature:

T. Sato

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs



公証人

功人

登簿番号平成14年第

820

号



嘱託人 塩野義製薬株式会社

代表取締役 塩野元三 は、代理人

平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴

の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が

したものであることを自認する旨陳述した。

上記の会社は日本国大阪府大阪市中心区道修町3丁目1番8号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。

よってこれを認証する。

公証人阿部功役場において。

平成14年10月18日

大阪市中心区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

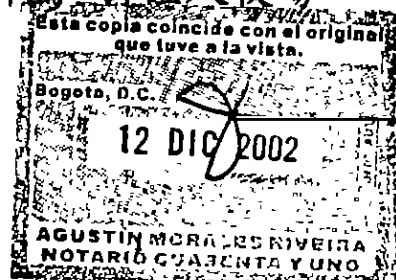
大阪法務局所属

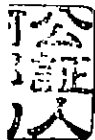
公証人

阿部功



大阪法務局所属 公証人役場





(TRANSLATION)

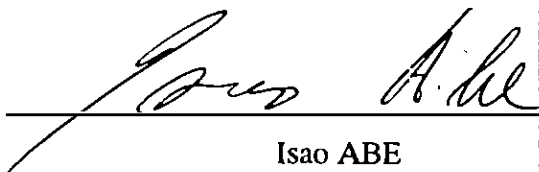
Registered No. **820** /2002

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, who has been authorized to grant Power of Attorney, has stated by his agent, Asako HIRATA, in my presence that said Motozo SHIONO acknowledged himself to have signed the Power of Attorney attached hereto.

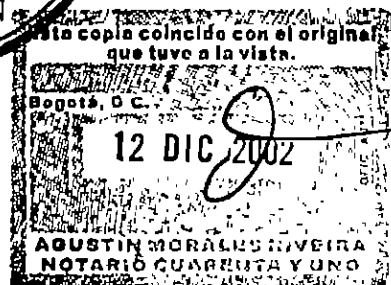
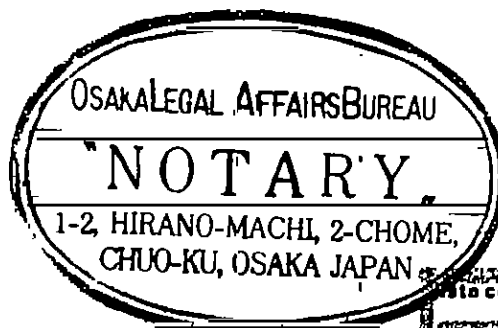
At the office of Isao ABE, Osaka, Japan

On this 18th day of October, 2002



Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan





総第 2596 号



証 明

大阪法務局所属公証人

阿 部 功

平成 14年 10 月 18 日付

平成 14年 登録 第 820 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 14年 10月 21日

平成 年 月 日

大阪法務局長 小 池 信 行

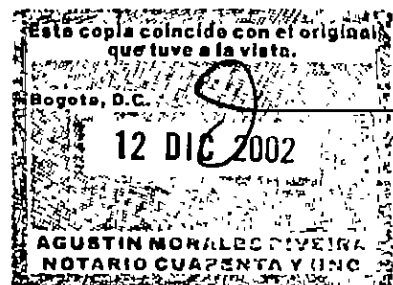


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.10.21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



-----TRADUCCION OFICIAL No. 02-1101-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el
sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de
Minjusticia, al igual que la presente.-----

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de
SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y
residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, quien ha
sido autorizado para otorgar Poder, ha manifestado por medio de su
agente, Asako HIRATA, en mi presencia que dicho Motozo SHIONO
reconoció él mismo haber firmado el Poder adjunto al presente.

En la oficina de isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 18 de Octubre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

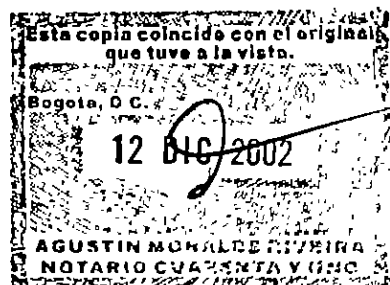
Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

DORA JOUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
VER. DE COLOMBIA



Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y
que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.10.21

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos
Legales de Osaka

4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka

6. El 21 de Octubre de 2002

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

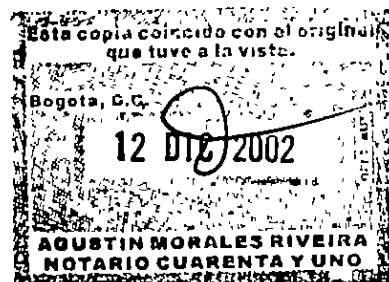
8. No. 03188

9. Sello:

10: Firma

(fdo) T. Sato

COPIA DUPLICADA DEL ORIGINAL
TRAMITADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA
EL 02/10/02 Y 03/10/02 - MINISTERIO DE JUSTICIA
EL 03/10/02



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

027608

027608

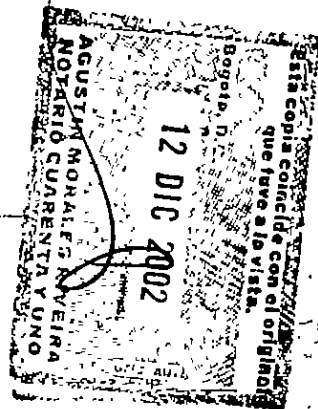
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 15 A 10:12

pebb

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

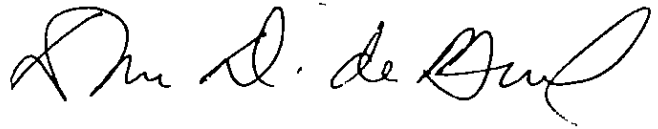


Takeshi SATO

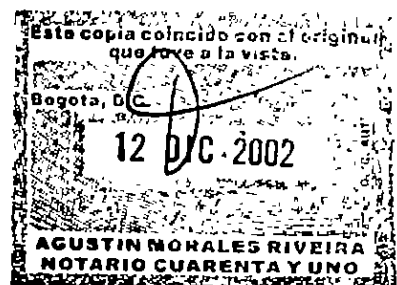
Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Noviembre 13, 2002



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA



P A T E N T S

9401-9
12

CESION

El (los) suscrito (s)

en consideración al pago de la suma de
(...US\$ 1.00.....), que he (mos)
recibido, por el presente documento cedo
(cedemos) a
Shionogi & Co. Ltd.

una compañía constituida de conformidad con las
leyes de Japón

con oficinas en 1-8 Doshomachi 3-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0405,
JAPON
todos los derechos y títulos sobre la invención
denominada
"COMPOSICIONES MEDICINALES QUE CONTIENEN
DERIVADOS DE PROPENONA"

EL CESIONARIO firma también el presente y
declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy 14 de Noviembre, 2002
en Osaka, JAPON

ASSIGNMENT

The undersigned
Akihiko SATO

in consideration of the sum of
(... US\$ 1.00.....), the receipt of which
is hereby acknowledged, by these presents do sell,
assign and transfer unto
Shionogi & Co., Ltd.

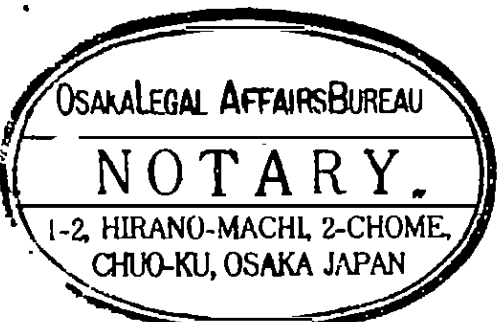
a corporation organized under the laws of
Japan

having a place of business at
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0405 JAPAN
all rights and title to the invention related to
MEDECINAL COMPOSITIONS CONTAINING PROPENONE
DERIVATIVES

THE ASSIGNEE signs these presents and declares
that accepts the aforesaid assignment

Given an signed this 14th day of November
in Osaka, JAPAN

S

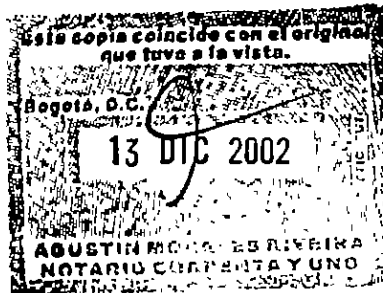


Inventors Akihiko SATO
Akihiko SATO

Assignee Motozo Shiono
Motozo SHIONO, President

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 11348 - Bogotá, Colombia
Tels (571) 810 74 20 / 80 / 80 - Fax (571) 810 07 06 - e-mail acastel@mpsal.net.co





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Isao ABE

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 15. 2002

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 03417

9. Seal/stamp:

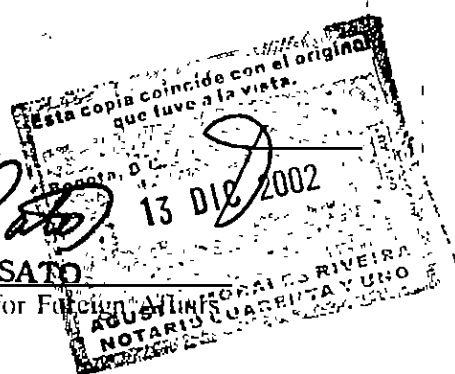


10. Signature:

7. *Takeshi SATO*

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs



功人

公証人

功人

登簿番号平成14年第 900 号

嘱託人 塩野義製薬株式会社

代表取締役 塩 元三



及び 佐藤 彰彦は、代理人平田麻子を通じて当公証人の面前で別紙編綴の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人がしたものであることを自認する旨陳述した。

上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。

よってこれを認証する。

公証人阿部功役場において。

平成14年11月14日

大阪府大阪市平野区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

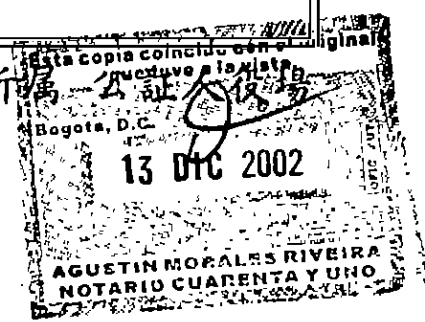
公証人

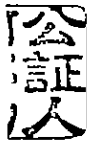
阿部功

功



大阪法務局所属



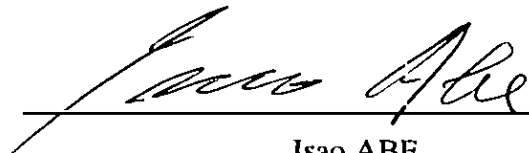


(TRANSLATION)

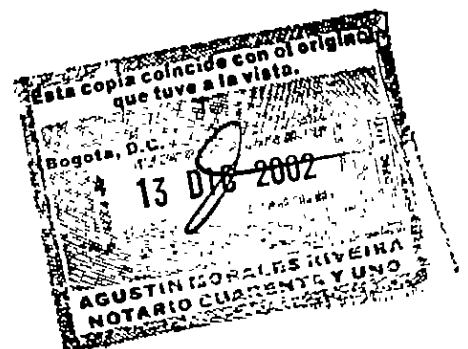
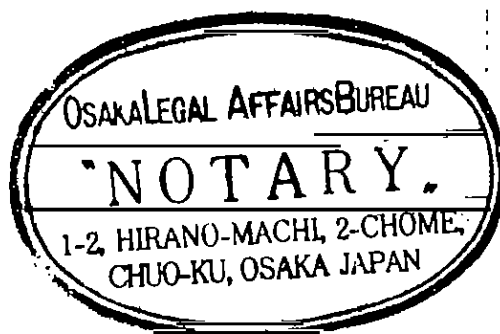
REGISTER NUMBER: **900/2002**

This is to certify Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, ——— Akihiko SATO have stated by their agent, Asako HIRATA in my very presence that said Motozo SHIONO and Akihiko SATO acknowledged themselves to have signed the attached document

At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 14th day of November, 2002


Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan



第 2771 号



証 明

大阪法務局所属公証人 阿 部 功

平成 14 年 11 月 14 日付

平成 14 年 登簿 第 900 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 14 年 11 月 15 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 小 池 信 行

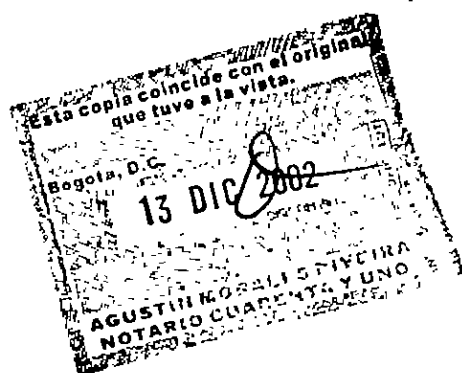


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.11.15

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



-----TRADUCCION OFICIAL No. 02-1210-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el
sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de
Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Anexos a un documento de cesión a favor de Shionogi & Co., Ltd.)

Registro No. 900/2002

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de
SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y
residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón,

___Akihiko SATO han manifestado por medio de su agente Asako HHIRATA
en mi presencia que dicho Motozo SHIONO y Akihiko SATO reconocieron
ellos mismos haber firmado el documento adjunto.

En la oficina de Isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 14 de Noviembre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

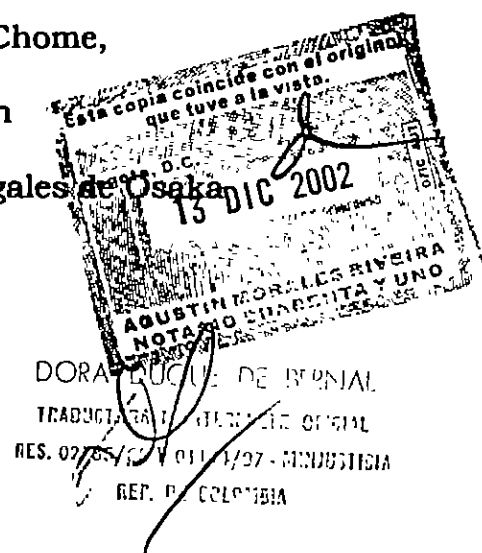
NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka



NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,
Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y
que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.11.15

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos
Legales de Osaka

4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

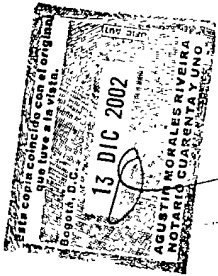
5. en Osaka

6. El 15 de Noviembre de 2002

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 03417





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

537099
Dora Dux
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INTRINSECAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 DEC 13 A 10:35
2011
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE SE. E. 10000 10000 10000 10000

9. Sello:

10: Firma

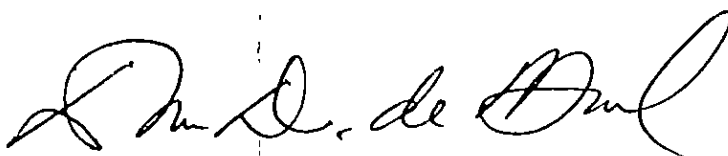
(fdo) T. Sato

Takeshi SATO

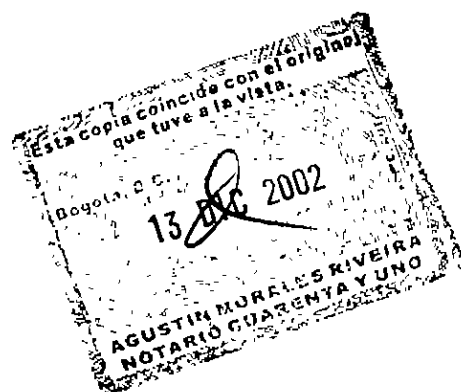
Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Diciembre 12, 2002



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/02 Y 00144/97 - FUNDADORA
R.C. 11.100.000



DESCRIPTION

Medicinal compositions containing propenone derivatives

Technical Field

5 The present invention relates to medicinal compositions containing two or more anti-retrovirus active substances, in detail medicinal compositions containing propenone derivatives

Background Art

10 AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) is an intractable disease caused by human immunodeficiency virus (HIV), and the development of a useful treating agent and therapy therefore are expected. As a treating agent for AIDS, a reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor, have already been authorized and in clinical field, a combination therapy rather than a single administration of them is used
15 as a standard method because of the appearance of resistant virus, reduction of side-effect, etc.

 In combination therapy, the use of medicines having different action mechanism is more recommended than that of the same type of medicines. The combination of such different type of medicines can strongly inhibit the replication of
20 retrovirus though their synergism. For example, preferable is a combination of nucleoside type reverse transcriptase inhibitor and non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, a combination of reverse transcriptase inhibitor (nucleoside type reverse transcriptase inhibitor or non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor) and protease inhibitor, and the like.

25 As examples of the synergistic effect exhibited by a combination of plural anti-human immunodeficiency virus active substances, a combination of lamivudine (3TC) as nucleoside type reverse transcriptase inhibitor and {(benzoxazol-2-yl)methyl}amino)-5-alkyl-6-alkyl-2-(1H)-pyridinone as non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor is disclosed in JP7-508997, and a combination of lamivudine
30 (3TC) as nucleoside type reverse transcriptase inhibitor and 11-cyclopropyl-5.11-

dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,3-b;2',1'-e][1,4]diazepin-6-one as non-nucleoside type
 reverse transcriptase inhibitor is disclosed in JP national publication (TOKUHYO) 7-
 508998. Other examples of the combination of anti-human immunodeficiency virus
 active substances are disclosed in JP national publication (TOKUHYO) 2000-503986,
 5 WO98/20888, JP national publication (TOKUHYO) 11-507632, JP national publication
 (TOKUHYO) 11-508884, JP national publication (TOKUHYO) 9-507859, and the like.

Furthermore, Combivir is sold at the present as the medicinal mixture for one
 of the combination therapy, which is a mixture of zidovudine (AZT) and lamivudine
 (3TC). Therefore, it has been desired to develop a combination of a medicine (for
 10 example, integrase inhibitor) which has a different action mechanism from reverse
 transcriptase inhibitor and protease inhibitor, with an anti-retrovirus active substance,
 as well as a medicinal composition containing their medicines as active ingredients.

Disclosure of Invention

15 The present invention has found that a synergistic effect is exhibited by a
 combined administration of a compound represented by the formula (I) $A-C(=O)-$
 $CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl; B is optionally substituted
 heteroaryl or optionally substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are
 optionally substituted indol-3-yl are excluded, a tautomer, a prodrug, a
 20 pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of
 anti-retrovirus active substances, wherein these medicines enhance their anti-
 retrovirus activities.

As an embodiment, the present invention provides an anti-retrovirus
 composition which contains as an active ingredient a compound represented by the
 25 formula (I), $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A and B are as described above, a tautomer,
 a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more
 different type of anti-retrovirus active substances.

Further, the present invention provides a method for treating or preventing
 retrovirus infection which comprises a simultaneous or continuous administration of
 30 the compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a

pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, and one or more different type of anti-HIV active substances.

As another embodiment, the present invention provides use of a compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances for preparation of a medicament for treating or preventing retrovirus infection.

Further the present invention relates to a method for inhibiting retrovirus replication which comprises a contact of a compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof and one or more different type of anti-retrovirus active substances with retrovirus.

Furthermore, the present invention relates to a combination of a compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances.

That is, the present invention relates to:

- (1) An anti-retrovirus composition which contains as active ingredients a compound represented by the formula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl; B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded; a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances,
- (2) An anti-retrovirus composition as described in (1) wherein the anti-retrovirus active substance exhibits a synergistic effect in combination with a compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof,
- (3) An anti-retrovirus composition as described in (1) or (2) wherein the anti-retrovirus active substance is one excluding an integrase inhibitor,
- (4) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (3) wherein the anti-retrovirus active substance is a nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, an

non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

(5) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (4) wherein the anti-retrovirus active substance is zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, nevirapine, delavirdine, emivirine, 5 loviride, efavirenz, zalcitabine, capravirine, TIBO, talviraline, UC781, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, KNI-272, lopinavir, VX-478, VB-19026, BILA-2011-BS, A-77003, A-80987, DMP-323, and/or XM-450.

(6) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (5) wherein the anti-retrovirus active substance is zidovudine, lamivudine, stavudine, nevirapine, 10 capravirine, and/or nelfinavir.

(7) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (6) wherein A of the compound represented by the formula (I) is optionally substituted furyl, optionally substituted thienyl, or optionally substituted pyridyl, and B of the compound represented by the formula (I) is optionally substituted triazolyl, optionally substituted 15 tetrazolyl, optionally substituted pyridyl, or optionally substituted oxazolyl.

(8) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (7) wherein A of the compound represented by the formula (I) is 5-(4-fluorobenzyl)furan-2-yl; and B of the compound represented by the formula (I) is 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl.

(9) An anti-retrovirus composition as described in any one of (1) to (8) wherein 20 retrovirus is human immunodeficiency virus.

(10) A pharmaceutical composition which contains a compound, which exhibits an activity promoting the anti-retrovirus activity of an anti-retrovirus active substance, and is represented by the formula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl, B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted 25 aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded, a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

(11) A method for treating or preventing retrovirus infection, which comprises a simultaneous or continuous administration of a compound represented by the formula 30 (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl; B is

optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded; a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances.

- 5 (12) Use of a compound represented by the formula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heterocaryl, B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl; provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded; a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus
10 active substances for preparation of a medicament for treating and preventing retrovirus infection

Brief Description of Drawings

Figure 1 is a graph showing a synergistic effect between a compound I-16 and
15 zidovudine. X axis and Y axis show the concentration of medicine (ng/ml) and Z axis shows the synergistic effect ($\mu M^2\%$).

Best Mode for Carrying Out the Invention

A compound represented by the formula (I), $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A
20 is optionally substituted heteroaryl, B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded, exhibits inhibitory activity against retrovirus integrase (e.g., HIV, HTLV, SIV, FIV)

Especially, the cases wherein A of the compound represented by the formula (I)
25 is optionally substituted furyl, optionally substituted thienyl, or optionally substituted pyridyl, and B of the compound represented by the formula (I) is optionally substituted triazolyl, optionally substituted tetrazolyl, optionally substituted pyridyl, or optionally substituted oxazolyl, are preferred

Further preferred is a compound of the formula (I) wherein A is 5-(4-
30 fluorobenzyl)furan-2-yl, and B is 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl.

The term "heteroaryl" includes monocyclic heteroaryl and fused heteroaryl as defined below.

The term "monocyclic heteroaryl" means a 5- to 8-membered heteroaromatic group containing 1 to 4 oxygen atom, sulfur atom and/or nitrogen atom in the ring, which may have a radical group at any substitutable position such as carbon atom or nitrogen atom

The term "monocyclic heteroaryl" includes furyl (e.g., furan-2-yl, furan-3-yl), thienyl (e.g., thiophen-2-yl, thiophen-3-yl), pyrrolyl (e.g., pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl), imidazolyl (e.g., imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl), pyrazolyl (e.g., pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl), triazolyl (e.g., 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 4*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl), tetrazolyl (e.g., 1*H*-tetrazol-1-yl, 2*H*-tetrazol-2-yl, 1*H*-tetrazol-5-yl, 2*H*-tetrazol-5-yl), oxazolyl (e.g., oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl), isoxazolyl (e.g., isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl), thiazolyl (e.g., thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl), isothiazolyl (e.g., isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl), pyridyl (e.g., pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl), pyridazinyl (e.g., pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl), pyrimidinyl (e.g., pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl), furazanyl (e.g., furazan-3-yl), pyrazinyl (e.g., pyrazin-2-yl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazol-2-yl), oxadiazolyl (e.g., 1,3,4-oxadiazol-2-yl) and the like.

The term "fused heteroaryl" means a heteroaromatic group wherein a 5- to 8-membered aromatic ring containing 1 to 4 oxygen atom, sulfur atom and/or nitrogen atom in the ring is fused with one to four 5- to 8-membered aromatic carbon rings or other 5- to 8-membered heteroaromatic rings, which has a radical group at any substitutable position such as carbon atom or nitrogen atom as well as monocyclic heteroaryl. The radical group may be at the heteroaromatic ring or aromatic carbon ring

The term "fused heteroaryl" includes benzofuryl (e.g., benzo[b]furan-2-yl, benzo[b]furan-3-yl, benzo[b]furan-4-yl, benzo[b]furan-5-yl, benzo[b]furan-6-yl, benzo[b]furan-7-yl), benzothienyl (e.g., benzo[b]thiophen-2-yl, benzo[b]thiophen-3-yl, benzo[b]thiophen-4-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, benzo[b]thiophen-6-yl, benzo[b]thiophen-7-yl), benzimidazolyl (e.g., benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-4-yl,

benzimidazol-5-yl) benzothiazolyl(e.g., benzothiazol-2-yl benzothiazol-3-yl, benzothiazol-4-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-7-yl), indolyl (e.g., indol-1-yl, indol-2-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, indol-7-yl), dibenzofuryl, quinolnlyl (e.g., quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, 5 quinolin-7-yl, quinolin-8-yl), isoquinolnlyl (e.g., isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl, isoquinolin-8-yl), cinnolnlyl (e.g., cinnolin-3-yl, cinnolin-4-yl, cinnolin-5-yl, cinnolin-6-yl, cinnolin-7-yl, cinnolin-8-yl), quinazolnlyl (e.g., quinazolin-2-yl, quinazolin-4-yl, quinazolin-5-yl, quinazolin-6-yl, quinazolin-7-yl, quinazolin-8-yl), quinoxalnlyl (e.g., quinoxalin-2-yl, 10 quinoxalin-5-yl, quinoxalin-6-yl), phthalaznlyl (e.g., phthalazin-1-yl, phthalazin-5-yl, phthalazin-6-yl), purnlyl (e.g., purin-2-yl, purin-6-yl, purin-7-yl, purin-8-yl, purin-9-yl), pteridnlyl, carbazolyl, phenanthridnlyl, acridnlyl, phenaznlyl, 1,10-phenanthrolnlyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, indolidnlyl (e.g., indolidin-1-yl) or the like.

The term "aryl" means a monocyclic aromatic hydrocarbon group like phenyl or 15 a polycyclic aromatic hydrocarbon group such as naphthyl, phenanthryl and the like. Preferred is phenyl or naphthyl.

When "aryl" or "heteroaryl" has a substituent(s), one to four, same or different substituent(s) may be at any substitutable position(s).

Examples of the substituent include hydroxy, carboxy, halogen (F, Cl, Br, I), 20 lower haloalkyl (e.g., CF₃, CH₂CF₃), lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl), lower alkenyl (e.g., vinyl, allyl), lower alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl), cycloalkenyl (e.g., 1-cyclohexenyl), lower alkyloxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy), lower alkyloxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl), nitro, nitroso, amino, amino substituted with 25 lower alkyl (e.g., methylamino, ethylamino, dimethylamino), azido, amidino, guanidino, optionally substituted aryl (e.g., phenyl, p-tolyl), heteroaryl (e.g., pyridyl, furyl), heteroaryl(lower)alkyl (e.g., picolyl), optionally substituted aryl(lower)alkyl (e.g., benzyl, 4-methylbenzyl, 4-fluorobenzyl), aryl(lower)alkyloxy (e.g., benzyloxy), aryl(lower)alkylthio (e.g., benzylthio), cyano, isocyano, hydroxylamino, mercapto, lower 30 alkylthio (e.g., methylthio), carbamoyl, carbamoyl substituted with lower alkyl (e.g., N-

methylcarbamoyl), lower alkylsulfonyl (e.g., mesyl, ethanesulfonyl), optionally
 substituted arylsulfonyl (e.g., benzenesulfonyl, 2-toluenesulfonyl, 4-toluenesulfonyl),
 sulfamoyl, sulfoamino, formyl, lower alkylcarbonyl (e.g., acetyl, propionyl, benzoyl, p-
 toluoyl, cyclohexylcarbonyl), lower alkylcarbonyloxy (e.g., acetyloxy, benzoyloxy),
 5 hydrazino, arylamino (e.g., anilino, toluidino, xylydino), lower alkylcarbonylamino (e.g.,
 acetamido), arylcarbonylamino (e.g., benzamido), optionally substituted arylthio (e.g.,
 phenylthio), morpholino, morpholinyl (e.g., 2-morpholinyl, 3-morpholinyl), a group of the
 formula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ wherein Z^1 and Z^3 are each independently a single bond, lower
 alkylene, or lower alkenylene; Z^2 is a single bond, lower alkylene, lower alkenylene, -
 10 $CH(OH)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-C(=O)-O-$,
 $-O-C(=O)-$, or $-CO-$, R^1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl,
 optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, or optionally
 substituted heterocyclic group, and the like.

The term "lower alkylene" means a C1-C6 straight or branched alkylene group,
 15 for example, methylene, ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene,
 ethylethylene, pentamethylene, hexamethylene or the like. Preferred is a C1-C4
 straight alkylene group such as methylene, ethylene, trimethylene or tetramethylene.

The term "lower alkenylene" means a C2-C6 straight or branched alkenylene
 group which is the above "lower alkylene" having one or more double bond, for example,
 20 vinylene, propenylene, butenylene or the like. Preferred is a C2-3 straight alkenylene
 group such as vinylene or propenylene.

The term "cycloalkyl" means a C3-C8 cyclic alkyl group, for example,
 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl or the like.
 Preferred is a C3-C6 cyclic alkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or
 25 cyclohexyl.

The term "cycloalkenyl" means a C3-C8 cyclic alkenyl group which is the above
 "cycloalkyl" having one or more double bond, for example, 1-cyclopropen-1-yl, 2-
 cyclopropen-1-yl, 1-cyclobuten-1-yl, 2-cyclobuten-1-yl, 1-cyclopenten-1-yl, 2-
 cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-
 30 1-yl, 1-cyclohepten-1-yl, 2-cyclohepten-1-yl, 3-cyclohepten-1-yl, 4-cyclohepten-1-yl or

the like Preferred is a C3-C6 cyclic alkenyl group, for example, 1-cyclopropen-1-yl, 2-cyclopropen-1-yl, 1-cyclobuten-1-yl, 2-cyclobuten-1-yl, 1-cyclopenten-1-yl, 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl or 3-cyclohexen-1-yl

5 The term "heterocycle" means a non-aromatic group which is the above "cycloalkyl" or "cycloalkenyl" having 1 to 3 oxygen atom, sulfur atom and/or nitrogen atom in the ring, for example, aziridinyl (e.g., aziridin-1-yl, aziridin-2-yl), piperidino, piperidyl (e.g., 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl), morpholino, morpholinyl (e.g., 2-morpholinyl, 3-morpholinyl), pyrrolinyl (e.g., 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 4-pyrrolinyl, 5-pyrrolinyl), pyrrolidinyl (e.g., 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl),
 10 imidazolynyl (e.g., 1-imidazolynyl, 2-imidazolynyl, 4-imidazolynyl), piperazino, piperazinyl (e.g., 2-piperazinyl), thiolanyl (e.g., thiolan-2-yl, thiolan-3-yl), tetrahydrofuranyl (e.g., tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl), dioxanyl (e.g., 1,4-dioxan-2-yl), oxathianyl (e.g., 1,4-oxathian-2-yl, 1,4-oxathian-3-yl), tetrahydropyranyl
 15 (e.g., tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl) or the like. Preferred is a 5- or 6-membered N-containing heterocycle such as piperidino, piperidyl (e.g., 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl), morpholino, morpholinyl (e.g., 2-morpholinyl, 3-morpholinyl), pyrrolinyl (e.g., 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 4-pyrrolinyl, 5-pyrrolinyl), pyrrolidinyl (e.g., 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl),
 20 imidazolynyl (e.g., 1-imidazolynyl, 2-imidazolynyl, 4-imidazolynyl), piperazino, piperazinyl (e.g., 2-piperazinyl), and the like

For example, a compound represented by the formula (I) of A-C(=O)-CH=C(OH)-B wherein A and B are as defined above, is a compound described in PCT/JP99/07101. More preferred are the following compounds

25 (I-1) 1-[1*H*-1-(4-Fluorobenzyl)pyrazol-4-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-2) 1-[4-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-3) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-4) 3-Hydroxy-1-(5-phenylthiofuran-2-yl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

30 (I-5) 1-(5-Benzenesulfonylfuran-2-yl)-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

- (I-6) 1-(5-n-Butylfuran-2-yl)-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- (I-7) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)thiophen-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-8) 1-(5-n-Butylfuran-2-yl)-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone.
- (I-9) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- 5 (I-10) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)pyrrol-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- (I-11) 1-[3-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,
- (I-12) 1-[3-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-13) 1-[4-(4-Fluorobenzyl)furan-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- (I-14) 1-[2*H*-2-(4-Fluorobenzyl)pyrazol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,
- 10 (I-15) 1-[[4-(4-Fluorobenzyl)-1-methoxymethyl]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- (I-16) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-17) 1-[[4-(4-Fluorobenzyl)-1-propyl]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- 15 (I-18) 1-[1,4-Di-(4-fluorobenzyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- (I-19) 1-[4-(4-fluorobenzyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-20) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)furan-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,
- (I-21) 1-[[1-Benzenesulfonyl-4-(2-phenylethyl)]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-
- 20 5-yl)propenone,
- (I-22) 3-Hydroxy-1-[(4-(2-phenylethyl))pyrrol-3-yl]-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone.
- (I-23) 1-[[1-Benzyl-4-(2-carboxyvinyl)]pyrrol-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-24) 1-[[1-Benzyl-4-(2-carboxyvinyl)]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-
- 25 yl)propenone,
- (I-25) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)furan-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,
- (I-26) 1-[1-(4-Fluorobenzyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,
- (I-27) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)benzothiophen-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone.
- 30 (I-28) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)benzofuran-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-

yl)propenone.

(I-29) 1-[(1-Benzyl-5-carboxy)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-30) 1-[(1-Benzyl-5-ethoxycarbonyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-31) 1-[[1-Benzyl-5-(2-carboxyvinyl)]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-32) 1-[1-(4-Fluorobenzyl)pyrrol-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-33) 1-[1-(4-Fluorobenzyl)pyrrol-2-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-34) 1-(1-Benzenesulfonylpyrrol-3-yl)-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-35) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)benzofuran-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-36) 1-(2-Benzylbenzofuran-3-yl)-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-37) 1-[(1-Benzenesulfonyl-4-ethyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-38) 1-(1-Benzylpyrrol-3-yl)-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone,

(I-39) 1-[[1-Benzyl-5-(2-methoxycarbonyl)ethyl]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-40) 1-[[1-Benzyl-5-(2-methoxycarbonyl)vinyl]pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-41) 1-[(1-Benzyl-5-ethoxycarbonyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-42) 1-[(1-Benzyl-5-*n*-butyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-43) 1-[(1-Benzyl-5-*n*-propyl)pyrrol-3-yl]-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-44) 1-(1-Benzylpyrrol-3-yl)-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-45) 1-(1-Benzenesulfonylpyrrol-3-yl)-3-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)propenone,

(I-46) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propenone,

(I-47) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(pyrimidin-2-yl)propenone,

(I-48) 3-(5-Carboxypyridin-2-yl)-1-[5-(4-fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxypropenone,

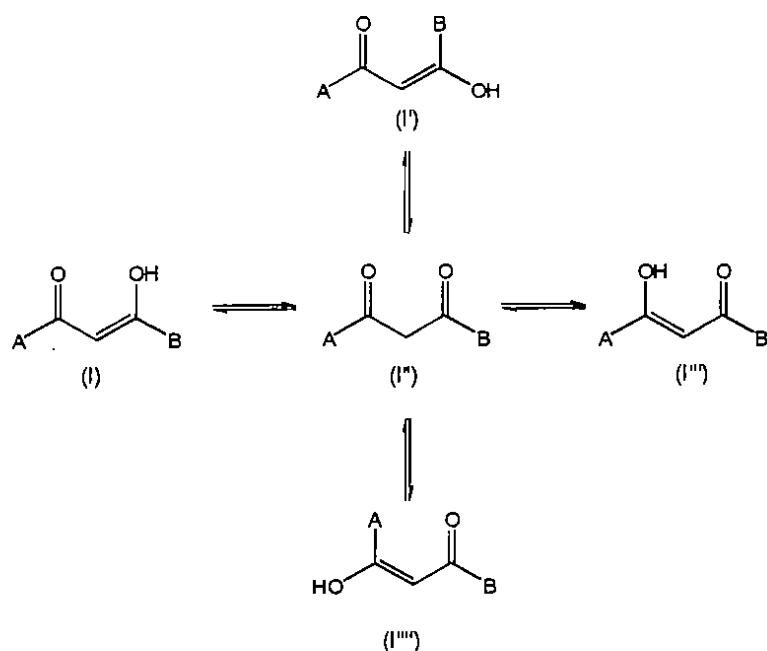
(I-49) 3-(4-Carboxypyridin-2-yl)-1-[5-(4-fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxypropenone.

(I-50) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)oxazol-5-yl]-3-hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propenone,

(I-51) 1-[2-(4-Fluorobenzyl)oxazol-5-yl]-3-hydroxy-3-(pyrimidin-2-yl)propenone

Especially, preferred is (I-16) 1-[5-(4-Fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propenone

A compound represented by the formula (I) can be in any chemical structure of E form and Z form on the substituent represented by the formula of -CH=C(OH)-, both of which are included in a compound represented by the formula (I). And a tautomer of a compound represented by the formula (I) can be used. That is, a compound of any chemical structure shown below can be used



Prodrug means a compound which can be converted into a compound represented by the formula (I) in vivo. For example, when the compound represented by the formula (I) has an amino group or a hydroxy group, prodrug means the compound protected by an acyl group (formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, lauroyl, palmitoyl, stearoyl, oleoyl, acryloyl, metaacryloyl, chloroformyl, pyruvoyl, oxalo, methoxalyl, ethoxalyl, cyclohexylcarbonyl, benzoyl, o-toluoyl, m-toluoyl, p-toluoyl, cinnamoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl, salicyloyl, anisoyl, e. g.) And when the compound represented by the formula (I) has carboxylic group, prodrug means the compound converted to its ester derivative (methyl ester, ethyl ester, benzyl ester, e. g.) or its amide derivative (methylaminocarbonyl, benzylaminocarbonyl, e. g.)

Examples of a pharmaceutical acceptable salt of the compound represented by the formula (I) are a salt of mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, hydrofluoric acid, hydrobromic acid, and a salt of organic acid such as formic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, salt of alkali metal such as sodium, potassium, calcium, or salt of alkaline-earth metal

Examples of a solvate of the compound represented by the formula (I) are hydrate (monohydrate dihydrate)

10 “Anti-retrovirus active substance’ employed in the present invention means any medicine used for preventing or treating retrovirus infection, including that not directly acting on retrovirus. The examples include inhibitor against enzyme derived from host (e.g., DNA polymerase inhibitor), inhibitor against entry of virus into host cell (e.g., peptide analogue such as gp120, gp41), antagonist of receptor bound by virus
15 in host (e.g., CCR5 antagonist), chemotherapy agent, immunomodulator agent, and the like. Further included are medicines used for preventing or treating opportunistic infection and treating agent against cytomegalovirus amphiblenitis, which is a foscarnet having a DNA polymerase inhibitory effect and a reverse transcriptase inhibitory effect

20 Especially, preferred is a substance having an anti-retrovirus activity as an “anti-retrovirus active substance”, and more preferred is a substance directly acting on retrovirus. Examples of anti-retrovirus active substance include CCR5 antagonist, nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, integrase inhibitor, protease inhibitor and the like, and examples of a
25 substance directly acting on retrovirus include nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, integrase inhibitor, and protease inhibitor

Furthermore, as an anti-retrovirus active substance employed in the present invention, preferred is one having a different action mechanism from a compound
30 represented by the formula (I), such as CCR5 antagonist, nucleoside type reverse

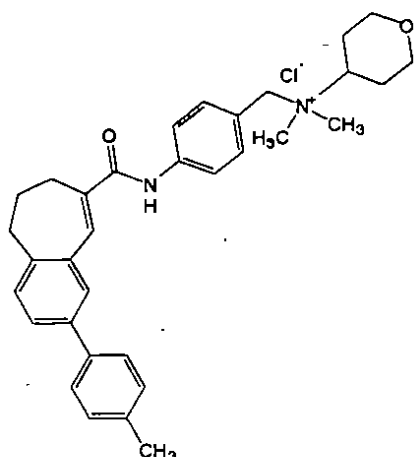
transcriptase inhibitor, nucleoside type reverse transcriptase inhibitor, and protease inhibitor.

Furthermore, an anti-retrovirus active substance employed in the present invention means, not limiting thereto, any substance which can be evaluated as having an anti-retrovirus activity by the assay therefor. For example, an anti-human immunodeficiency virus active substance can be decided by such a MTT assay method as described in reference example 2 in the present specification. Especially, preferred is anti-human immunodeficiency virus active substance which has an EC_{50} value of 10 or less $\mu\text{mol/ml}$ by MTT assay method.

Preferable anti-retrovirus active substances are described concretely as follows, which are not to be constructed as limiting these substances

Example of CCR5 antagonism is TAK-779

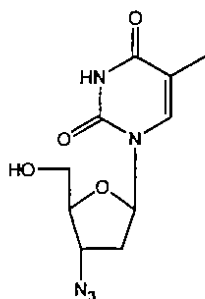
TAK-779 is represented by the formula:



and disclosed in WO99/33976

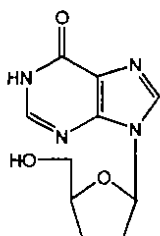
Example of a nucleoside type reverse transcriptase inhibitor are zidovudine (AZT), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), tenofovir tenofovir disoproxil, and the like

Zidovudine is represented by the formula



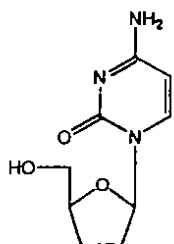
its chemical name is 3'-azido-3'-deoxycytidine. Zidovudine can be prepared and used by the method described in US4,724,232.

Didanosine is represented by the formula.



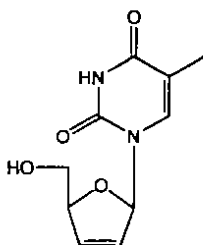
its chemical name is 2',3'-dideoxyinosine. Didanosine is disclosed in US4,861,759 and WO87/01283.

Zalcitabine is represented by the formula:



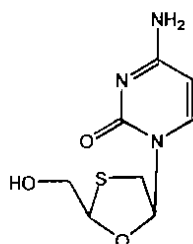
its chemical name is 2',3'-dideoxycytidine. Zalcitabine is disclosed in US4,879,277 and WO87/01283.

Stavudine is represented by the formula:



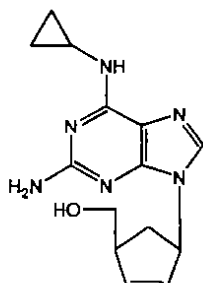
Stavudine is disclosed in EP398230

Lamivudine is represented by the formula



its chemical name is (-)-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine Lamivudine is disclosed in EP0,382,526.

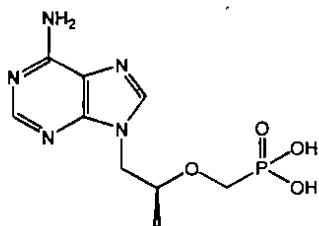
Abacavir is represented by the formula



5

Abacavir is being developed as its sulfate In the present invention Abacavir can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably sulfuric acid salt. Abacavir is disclosed in EP434450

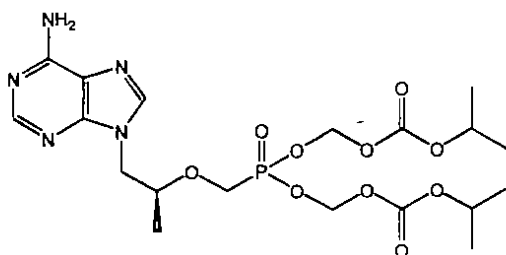
Tenofovir is represented by the formula



10

its chemical name is (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine Tenofovir is disclosed in US5,733,788 and WO94/03467.

Tenofovir disoproxil is represented by the formula:



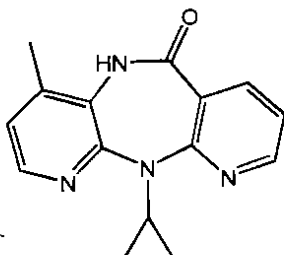
15

its chemical name is (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphonic bis(isopropoxycarbonyloxymethyl) ester Tenofovir

disoproxil is being developed as its fumaric acid salt. In the present invention tenofovir disoproxil can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, preferably fumaric acid salt. Tenofovir is disclosed in US5 922.695

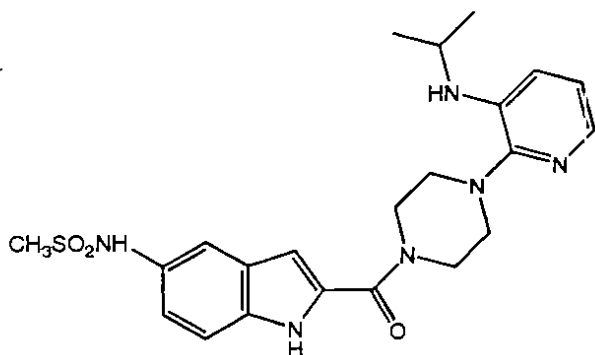
Examples of non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor are
 5 nevirapine, delavirdine, emivirine, loviride, efavirenz, trovirdine, capravirine, TIBO, talviraline, UC781, and the like

Nevirapine is represented by the formula



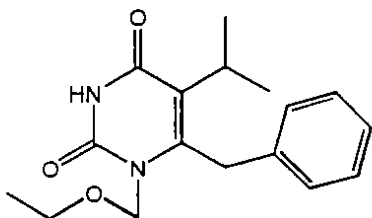
Nevirapine is disclosed in EP429987

10 Delavirdine is represented by the formula.



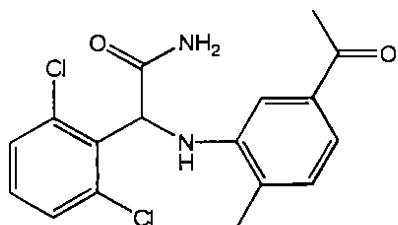
its chemical name is 1-[5-methanesulfonamidoindolyl-2-carbonyl]-4-[3-(1-methylethylamino)-2-pyridyl]piperidine. Delavirdine is used as a non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor named "RESCRIPTOR" sold by Upjohn. In the present
 15 invention delavirdine can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably methanesulfonic acid salt

Emivirine is represented by the formula



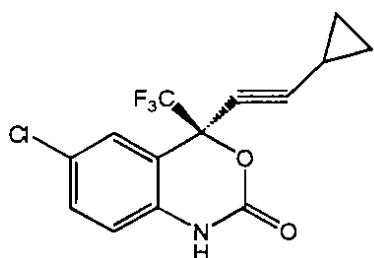
its chemical name is 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil Emivirine is disclosed in EP420763

Loviride is represented by the formula.



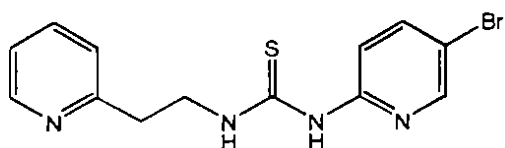
5 its chemical name is (±)-α-[(2-acetyl-5-methylphenyl)amino]-2,6-dichlorobenzeneacetamide Loviride is disclosed in EP0,538,301.

Efavirenz is represented by the formula:



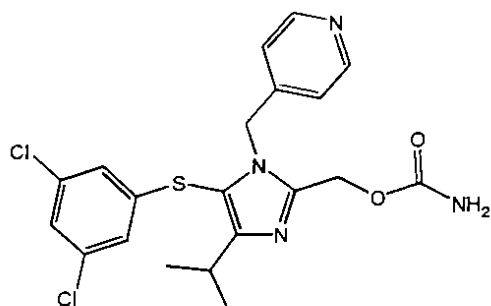
its chemical name is (S)-(-)-6-chloro-4-(chloropropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one Efavirenz is disclosed in WO94/03440 and
10 EP582455.

Trovirdine is represented by the formula:



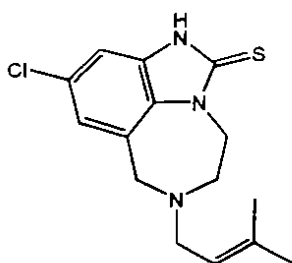
its chemical name is 1-(5-bromo-2-pyridyl)-3-[2-(2-pyridyl)ethyl]-2-thiourea. In the
15 present invention trovirdine can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably hydrochloric acid salt. Trovirdine is disclosed in WO93/03022.

Capravirine is represented by the formula.



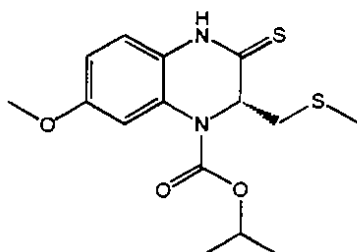
its chemical name is 5-[(3,5-dichlorophenyl)thio]-4-(1-methylethyl)-1-(4-pyridinylmethyl)-1H-imidazole-2-methanol carbamate. In the present invention capravirine can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably hydrochloric acid salt. Capravirine is disclosed in WO96/10019

TIBO is represented by the formula



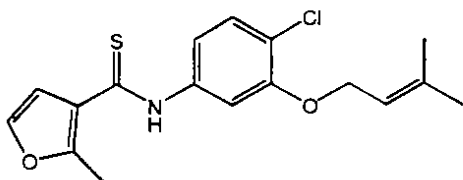
its chemical name is (+)-S-4,5,6,7-tetrahydro-S-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo(4,5,1-k)(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-thione. TIBO is disclosed in EP384522

10 Talviraline (HBY097) is represented by the formula:



Talviraline (HBY097) is disclosed in EP509398.

UC781 is represented by the formula

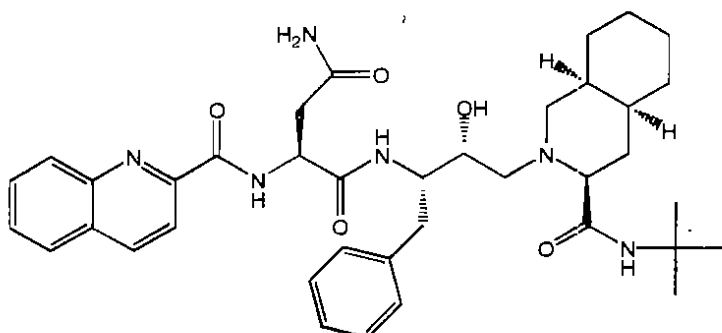


15 UC781 is disclosed in WO97/19940

Examples of HIV protease inhibitor are saquinavir, nelfinavir, ritonavir,

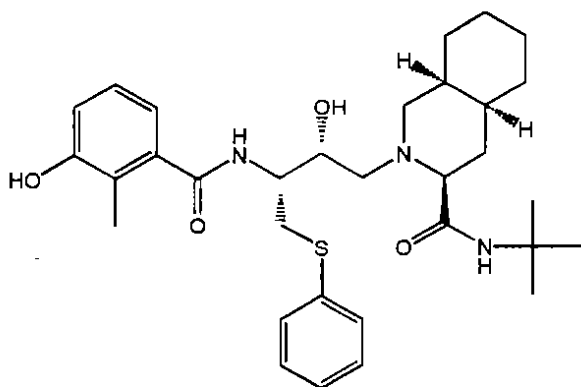
indinavir, KNI-272, lopinavir, VX-478, VB-19026, BILA-2011-BS, A-77003, A-80907, DMP-323, XM-450 and the like

Saquinavir is represented by the formula.



its chemical name is N-tert-butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{[N-(2-quinolylcarbonyl)-L-asparginyl]amino}butyl]-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide. Saquinavir's methanesulfonic acid salt $C_{30}H_{50}N_6O_5 \cdot CH_4O_3S$ (molecular weight 766.96) is sold by Roche as HIV protease inhibitor named "INVIRASW" for oral administration. In the present invention Saquinavir can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably methanesulfonic acid salt. Saquinavir is disclosed in US5,196,438

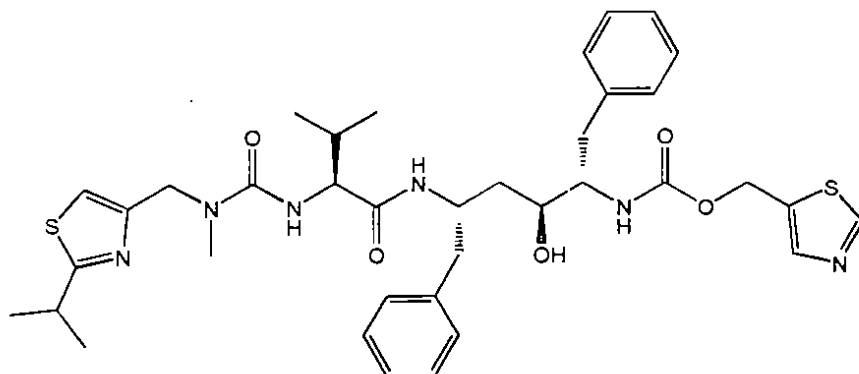
Nelfinavir is represented by the formula:



its chemical name is [3S-[2(2S*,3S*),3 α ,4a β ,8a β]]-N-(1,1-dimethylethyl)-decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-3-isoquinolinecarboxamide. Nelfinavir's methanesulfonic acid salt (molecular weight 663.90) is sold by Agon as HIV protease inhibitor named "VIRACEPT" for oral administration. In the present invention nelfinavir can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts, and preferably methanesulfonic acid salt.

Nelfinavir is disclosed in WO95/09843 and US5,484,926

Ritonavir is represented by the formula



its chemical name is [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-

1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,10-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-

tetraazatridecane-13-hydroxy acid 5-thiazolylmethyl ester (chemical formula

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, molecular weight 720.95). Ritonavir's citric acid salt is sold by Abott.

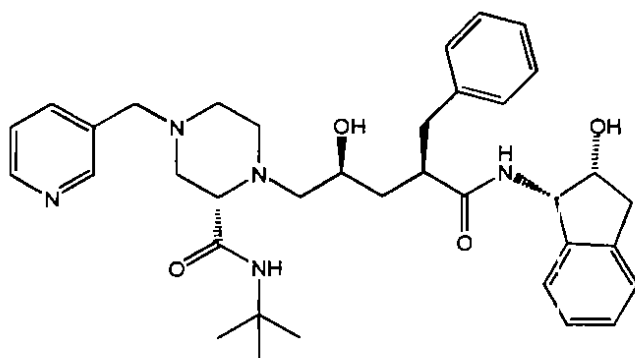
as HIV protease inhibitor named "NORVIR" for oral administration. In the present

invention ritonavir can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various

acid salt, and preferably citric acid salt. Ritonavir is synthesized by the method

disclosed in WO94/14436

Indinavir is represented by the formula:



its chemical name is [1(1S,2R),5(s)]-2,3,5-trideoxy-N-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-

1-yl)-5-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-4-(3-pyridinylmethyl)-1-piperidinyl]-2-

(phenylmethyl)-D-erythro-pentonamide. Indinavir's sulfuric acid salt ($C_{36}H_{47}N_5O_4$

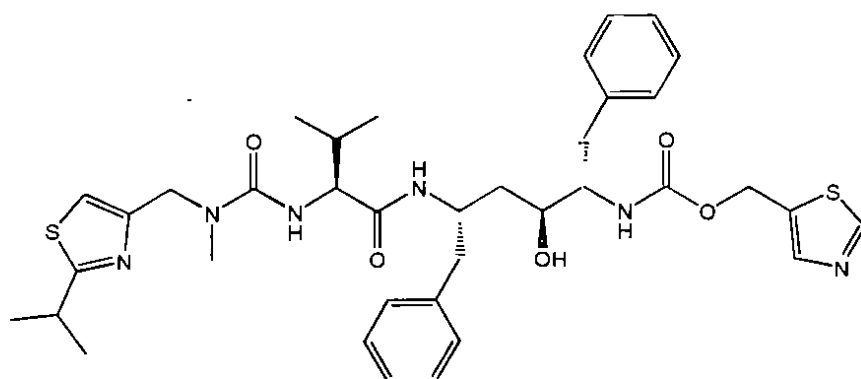
H_2SO_4 , molecular weight 711.88) is sold by Merck as HIV protease inhibitor named

"CRIXIVAN" for oral administration. In the present invention ritonavir can be used

as a pharmaceutical acceptable salt, mainly a various acid salt, preferably sulfuric acid

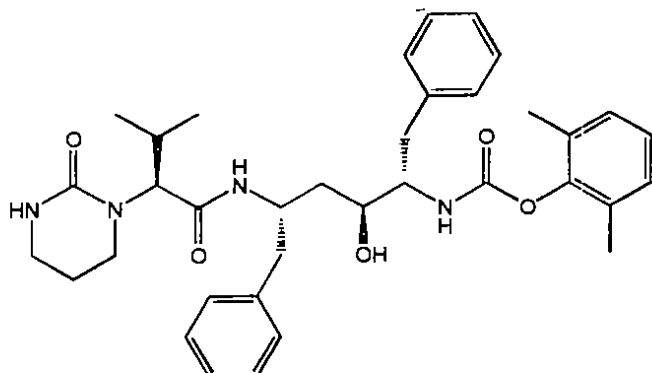
salt. Indinavir is disclosed in EP541168 and US5,413,999

KNI-272 is represented by the formula:



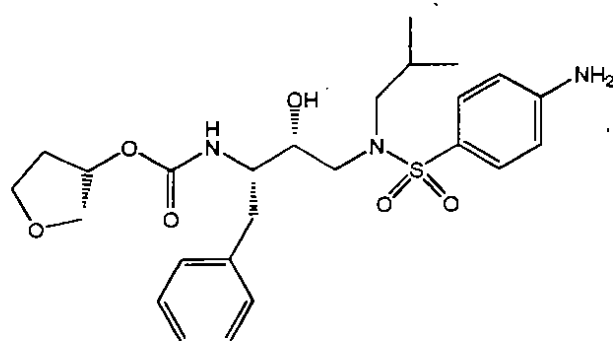
its chemical name is (R)-N-tert-2,3,5-butyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(R)-2-(5-
thiazolidine-4-carboxamido-3-methylthiopropionyl]amino-4-phenylbutanoyl]-1,3-
5 thiazolidine-4-carboxamide In the present invention KNI-272 can be used as a
pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts. KNI-272 is disclosed in
EP574135.

Lopinavir (ABT-378) is represented by the formula:



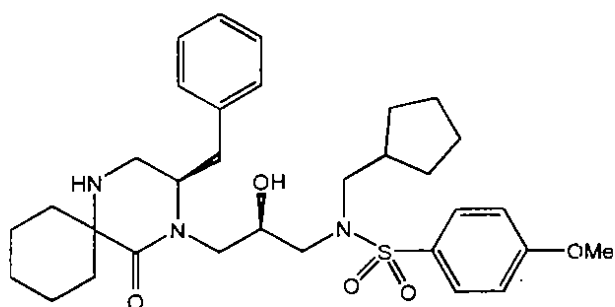
10 In the present invention lopinavir can be used as a pharmaceutical acceptable salt,
mainly various acid salts. Lopinavir is disclosed in WO97/21685.

VX-478 is represented by the formula



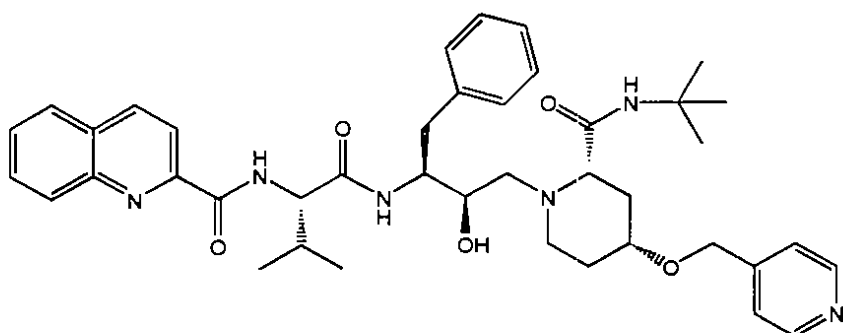
it is disclosed in WO94/05639 In the present invention VX-478 can be used as a
15 pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts.

VB-19026 is represented by the formula



VB-19026 is disclosed in WO97/27180

BILA-2011-BS is represented by the formula



5

it is disclosed in EP560268.

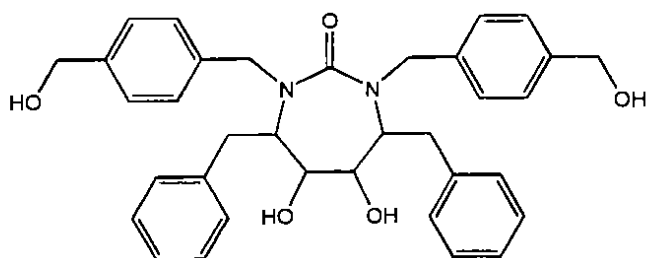
A-77003 is (2S,3R,4S,5S)-2,5-di-(N-(N-methyl)-N-(2-pyridyl)methyl)amino)-carbonylvalinylamino)-3,4-dihydroxy-1,6-diphenylhexane. In the present invention A-77003 can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts

10 A-77003 is disclosed in US5,142,056

A-80987 is (2S,3R,5S)-2-(N-(N-((2-pyridinyl)methoxycarbonyl)valinyl)amino)-5-(N-(3-pyridinyl)methoxycarbonyl)amino)-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane. In the present invention A-80987 can be used as a pharmaceutical acceptable salt, mainly various acid salts. A-80987 is disclosed in US5,354,866

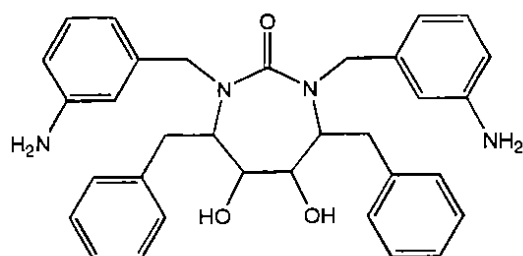
15

DMP-323 is represented by the formula



it is disclosed in WO93/07128

XM-450 is represented by the formula.



it is disclosed in WO93/07128.

In compounds described above, especially zidovudine, lamivudine, stavudine,
 5 nevirapine, capravirine and nelfinavir are preferable

These anti-retrovirus active substances exhibit an synergistic effect of anti-retrovirus activity, especially anti-HIV activity, in combination with a compound represented the formula (I)

Retrovirus means a virus having reverse transcriptase, including human
 10 immunodeficiency virus (e.g. HIV-1, HIV-2), human T cell leukemic virus (e.g., HTLV-I, HTLV-II), feline immunodeficiency virus (e.g., FIV), simian immunodeficiency virus (e.g., SIV), and the like

These virus have reverse transcriptase, integrase, and protease, each of their reverse transcriptase, integrase, and protease has high homology because their
 15 function are same.

Therefore, the anti-retrovirus compositions of the present invention can inhibit the production of various retroviruses, for treating or preventing retro-virus infection.

For example, a compound represented by the formula (I) can inhibit integrase of not only human immunodeficiency virus (HIV), but also other retro-viruses.

20 Anti-retrovirus compositions of the present invention can effectively treat or prevent retro-virus infection because the compositions exhibit the synergistic effect compared with single administration of each anti-retrovirus active substance

The anti-retrovirus effect can fully obtained by even a smaller dose of each anti-retrovirus active substance of the composition than each single dose concretely
 25 without a side-effect such as toxicity, thanks to their synergistic effect as shown in below mentioned examples.

In addition, the same amount of each anti-retrovirus active substance of the composition as each single dose can excellently prevent the production of medicine-resistant retrovirus, allowing powerful and useful treatment

As above mentioned, anti-retrovirus compositions of the present invention are
 5 very useful pharmaceutical compositions for retrovirus infection, especially treating agent and preventing agent for AIDS.

In addition, it is known that symptoms isn't immediately appeared via latent after infection. Anti-retrovirus compositions of the present invention are useful as a preventing agent for the appearance of retrovirus infection of such a latent infection
 10 patient

The present invention has a characteristic in the synergistic effect obtained by combining a compound represented by the formula (I): $A-C(=)-CH(OH)-B$ wherein A and B are as described above, and one or more different type of anti-HIV active substance.

Therefore, each active ingredient can be administered as a single preparation
 15 containing them, or administered simultaneously as each separate preparation. In the addition, such a similar synergistic effect can be obtained by successively and separately administering each active ingredient at a suitable interval not reducing the synergistic effect.

As examples of retrovirus infection which can be treated or prevented by an
 20 anti-retrovirus composition of the present invention, included are human immunodeficiency virus infection (e.g., AIDS), human T cell leukemia virus infection (human T cell leukemia, and the like. In the addition, as examples of retrovirus infection against animals, included are feline immunodeficiency virus infection (e.g., feline AIDS), simian immunodeficiency virus infection (e.g., simian AIDS), and the like.

In addition, the anti-retrovirus compositions of the present invention are
 25 useful for treating and preventing not only retrovirus infection (e.g., AIDS), but also symptom involved with retrovirus infection (e.g., related clinical symptom such as AIDS-related complex (ARC), and persistent generalized lymphadenopathy (PGL), AIDS-related neuropathic symptom such as multiple sclerosis). Further, as AIDS-
 30 related complex involved are Kaposi's sarcoma, Pneumocystis Carinii Pneumonia, HIV

encephalopathy, Candida esophagitis, and the like

In addition, the anti-retrovirus compositions of the present invention can be used for treating asymptomatic infection, incipient infection, or disease caused or supervened by retrovirus

5 The anti-retrovirus compositions of the present invention can be administered orally or parenterally. For oral administration, the anti-retrovirus compositions of the present invention can be used in any form of usual formulations, for example, solid formulations such as tablets, powders, granules, capsules, pills, solutions, syrup, buccals or sublingual formulation. For parenteral administration, the anti-retrovirus
10 compositions of the present invention can be used in any form of usual formulations, for example, injection for intramuscular administration, suppository, percutaneous absorbent, inhalation. Oral administration is preferable

The anti-retrovirus compositions of the present invention can be prepared by suitably combining an effective amount of active ingredient and various pharmaceutical
15 additives, such as excipient, binder, humectant, disintegrant, lubricant and attenuant, which is suitable to final administration formulation. In the case of injection, the formulation is prepared by sterilization with a suitable carrier

Concretely, as excipient are included lactose, saccharose, dextrose, starch, calcium carbonate, crystal cellulose, and the like, as binder are included
20 methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidone, and the like, as disintegrant are included carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, starch, sodium alginate, agar, sodium lauryl sodium sulfate, and the like, as lubricant are included talc, magnesium stearate, macrogol, and the like. As base of suppository can be used, cacao adeps, macrogol, methylcellulose,
25 and the like. In addition, when solution or emulsive, suspensible injection is prepared, can be added conveniently to it lysing adjuvant, suspension, emulsifier, stabilizer, preservative, homotonic agent and the like which are usually used, and the like, and in the case of oral administration can be added corrigent, flavor, and the like

Active ingredient of the anti-retrovirus compositions of the present invention
30 can be composed of the compound represented by the formula (I) and one or more

different type of anti-retrovirus active substances

In single administration of the compound represented by the formula (I) or another anti-retrovirus active substance, the daily dosage of each active ingredient can be between 0.05-3000 mg, preferably 0.1-1000 mg for oral administration and between 5 0.01-1000 mg, preferably 0.05-500 mg for parenteral administration. The above mentioned dosage can be determined by measuring CD4 positive cell numbers, the amount of virus RNA, e.g. in blood (or blood plasma) after administration. And the dosage may be established by the dependence of patient response against said treatment.

When the anti-retrovirus compositions of the present invention is 10 administered, it is desirable to establish each amount of the active ingredients depending on age, body weight, conditions of the patient, and the administration route. The composition can be prepared by suitably combining the anti-retrovirus active substances described above, each dose is approximately 0.1 to 1-fold of that for single administration. Therefore, in administration of the anti-retrovirus compositions of the 15 present invention containing the compound represented by the formula (I) and another anti-retrovirus active substance, the daily dosage of each active ingredient can be between 0.005-3000 mg, preferably 0.01-1000 mg, for oral administration, and between 0.001-1000 mg, preferably 0.005-500 mg for parenteral administration.

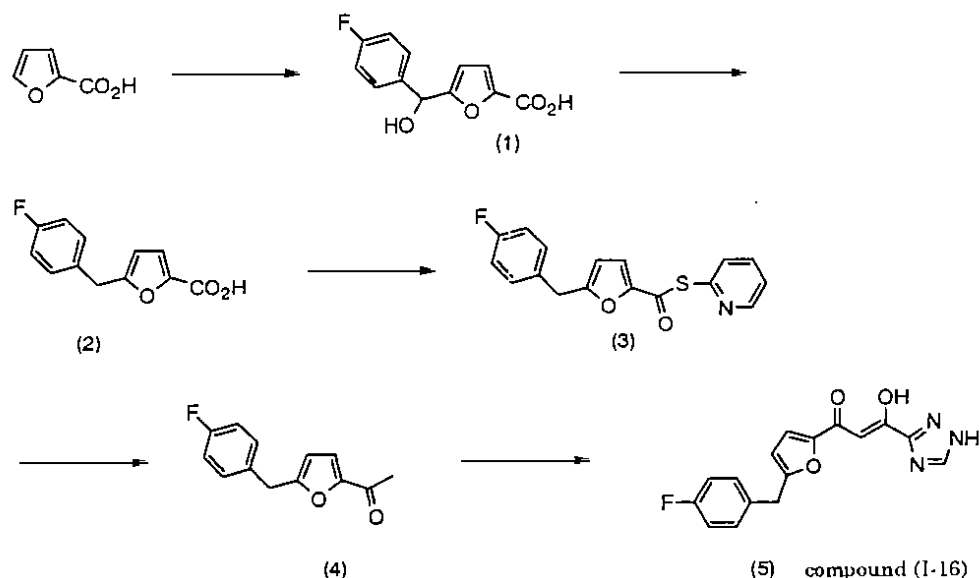
Furthermore, when each active substance is administered simultaneously or 20 continuously as separate formulation, they can be formulated and administered in similar manners described above.

Examples

Reference examples, such as synthetic examples of the compound represented 25 by the formula (I) and anti-human immunodeficiency virus activity, and examples are described below to explain the present invention in detail, which is not to be construed as limiting the scope thereof.

A compound represented by the formula (I) is synthesized by the method described in PCT/JP99/07101

Synthetic example 1 1-[5-(4-fluorobenzyl)furan-2-yl]-3-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propanone, compound (1-16)



(1) 2-Furancarboxylic acid (5.6 g, 50 mmol) was reacted with 4-fluorobenzaldehyde (6.8 g, 55 mmol) according to the method described in Tetrahedron Letters, 1979, 5, p.469. After post-treatment, the obtaining crude crystal was washed with isopropyl ether to obtain 5-[[1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxy]methyl]furan-2-carboxylic acid (8.1 g, yield 69%).

m p : 139-140 °C.

10 NMR (CDCl₃) δ: 5.88(1H, s), 6.28(1H, d, J=3.6Hz), 7.07(2H, t, J=8.7Hz), 7.25(1H, d, J=3.6Hz), 7.39-7.44(2H, m).

(2) The above-mentioned compound (4.72 g, 20 mmol) was reduced with trimethylchlorosilane (10.8 g, 100 mmol) and sodium iodide (15 g, 100 mmol) according to the method described in Tetrahedron 1995, 51, p.11043 to obtain 5-(4-fluorobenzyl)-furan-2-carboxylic acid (3.52 g, yield 80%) as a crystal.

NMR (d₅-DMSO) δ: 4.05(2H, s), 6.31(1H, d, J=3.3Hz), 7.12-7.18(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 12.9(1H, brs)

(3) The above-mentioned compound (3.52 g, 16 mmol) was reacted with dipyridyldisulfide (4.2 g, 19.2 mmol) and triphenylphosphine (5.04 g, 19.2 mmol) according to the method described in Bull. Chem. Soc. Japan 1974, 47, p.1777 to obtain 5-(4-fluorobenzyl)furan-2-carboxylic acid 2-pyridylthio ester (3.7 g, yield 77%)

m.p. : 88-89 °C

NMR (CDCl₃) δ: 4.04(2H, s), 6.15(1H, d, J=3.3Hz), 7.03(2H, t, J=8.7Hz), 7.22(1H, d, J=3.3Hz), 7.22-7.26(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.70-7.79(2H, m), 8.63-8.66(1H, m)

(4) The above-mentioned compound (3.7 g, 12.4 mmol) was reacted with methyl magnesium bromide THF solution (1M, 14 ml) according to the method described in Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, 47, p 1777 to obtain 2-acetyl-5-(4-fluorobenzyl)furan (2.7 g) as an oil

NMR (CDCl₃) δ: 2.43(3H, s), 4.01(2H, s), 6.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.01(2H, t, J=9.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.23(2H, m)

(5) A solution of the above-mentioned compound (1.31 g, 6 mmol) in THF (18 mL) was cooled and to the reaction mixture was added dropwise a 1 M solution of lithium bistrimethylsilylamide in THF (7.8 mL, 7.8 mmol) keeping at -70-65 °C. Next the reaction mixture was gradually warmed to -10 °C and cooled again to -70 °C, a solution of 1-*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid ethyl ester (2.99 g, 7.8 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to the reaction mixture. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature, and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was added to a aqueous solution of excess ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, washed with brine, and dried. The solvent was removed and to the residue were added dioxane (75 mL) and 1mol/dm³ HCl (20 mL), the reaction mixture was heated with stirring at 80 °C for 0.5 h. Next dioxane was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water and dried. The solvent was removed and the residue was dissolved in ether. The ether solution was extracted with 1 mol/dm³ NaOH (6 mL) for three times. The alkaline extract was washed with ether for two times, neutralized with 1 mol/dm³ HCl, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, brine, and dried. The solvent was removed and the obtaining crude crystal was washed with small amount of ethyl acetate, recrystallized from ethyl acetate to obtain a title compound (1.15 g, yield 61%).

m.p. : 183-185 °C

Analytical Calcd. for C₁₅H₁₂FN₃O₃: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06. Found: C, 61.22; H, 3.72; N, 13.41; F, 6.03

NMR (d₆-DMSO) δ: 4.15(2H, s), 6.47(1H, d, J=3.3Hz), 6.93(1H, s), 7.17(2H, t, J=9.0Hz),

7.31-7.37(2H, m), 7.50(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 8.70(1H, brs).

Synthetic examples 2-51

Compound (I-1) to (I-15), (I-17) to (I-51) were synthesized in a similar manner as above. Physical data of each compound were described below.

Compound (I-1)

m.p. 203-206 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate)

Analytical Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_6\text{O}_2$: C, 57.51, H, 3.86, N, 22.35, F, 6.06. Found: C, 57.10, H, 3.89, N, 22.23, F, 5.79.

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.39(2H, s), 6.92(1H, s), 7.17-7.41(4H, m), 8.14(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.76(1H, s), 14.3(1H, brs).

Compound (I-2)

m.p. 187-191 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$: C, 61.34, H, 3.86, N, 13.41, F, 6.06. Found: C, 61.08, H, 3.87; N, 13.72, F, 6.08.

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.81(2H, s), 6.97(1H, s), 7.14(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.30-7.35(2H, m), 7.45(1H, s), 7.92(1H, s), 8.75(1H, brs).

Compound (I-3)

m.p. 121-123 °C (solvent for recrystallization: ether)

Analytical Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_3$: C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83, F, 6.04. Found: C, 57.25; H, 3.58; N, 17.53, F, 5.81.

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.16(2H, s), 6.51(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 7.18(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32-7.38(2H, m), 7.65(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

Compound (I-4)

m.p. 144-147 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 56.52, H, 3.67, N, 13.18; S, 10.06. Found: C, 56.85, H, 3.71, N, 13.56, S, 9.48.

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.97(1H, s), 7.12(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.30-7.44(5H, m), 7.65(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.74(1H, brs).

Compound (I-5)

m p : 207-210 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $C_{15}H_{11}N_3O_5S \cdot 1.2 H_2O$: C, 49.10; H, 3.68; N, 11.45; S, 8.74 Found: C, 48.84; H, 3.68; N, 11.67; S, 9.05

NMR (d_6 -DMSO) δ 7.02(1H, s), 7.62-7.86(5H, m), 8.02-8.08(2H, m), 8.82(1H, brs)

5 Compound (I-6)

m p : 72-73 °C (solvent for recrystallization : ether).

Analytical Calcd. for $C_{13}H_{16}N_3O_3 \cdot 0.25 H_2O$: C, 58.75; H, 5.88; N, 15.81 Found: C, 58.10; H, 5.65; N, 15.81.

10 NMR ($CDCl_3$) δ 0.96(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.74(2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.25(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.12(1H, s), 7.29(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.44(1H, s).

Compound (I-7)

m p : 185-187 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $C_{16}H_{12}FN_3O_2S \cdot 0.3 H_2O$: C, 57.41; H, 3.79; N, 12.55; F, 5.68; S, 9.58. Found: C, 57.58; H, 3.82; N, 12.77; F, 5.49; S, 9.31

15 NMR (d_6 -DMSO) δ 4.25(2H, s), 7.04-7.40(6H, m), 7.98(1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.77(1H, brs), 13.8(1H, brs)

Compound (I-8)

m.p. : 124-125 °C (solvent for recrystallization : ether-hexane).

20 Analytical Calcd. for $C_{12}H_{14}N_4O_3$: C, 54.96; H, 5.38; N, 21.36. Found: C, 55.02; H, 5.43; N, 21.09

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95(3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.37-1.45(2H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.30(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.23(1H, s), 7.39(1H, d, $J=3.6$ Hz).

Compound (I-9)

m p : 176-179 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate).

25 Analytical Calcd. for $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06. Found: C, 61.19; H, 3.81; N, 13.52; F, 6.19

NMR (d_6 -DMSO) δ 4.03(2H, s), 6.62(1H, d, $J=0.9$ Hz), 6.90(1H, s), 7.15(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.29-7.34(2H, m), 8.60(1H, d, $J=0.9$ Hz), 8.67(1H, brs)

Compound (I-10)

30 m p : 180-183 °C

Analytical Calcd for $C_{16}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2 H_2O$: C, 60.83; H, 4.28; N, 17.74; F, 6.01. Found: C, 60.61; H, 4.24; N, 17.61; F, 5.82.

NMR (d_6 -DMSO) δ 3.97(2H, s), 6.04(1H, s), 6.89(1H, s), 7.01-7.18(6H, m), 8.72(1H, brs)

Compound (I-11)

5 m.p. 171-174 °C (solvent for recrystallization: ether)

Analytical Calcd for $C_{16}H_{11}FN_4O_3$: C, 57.33; H, 3.53; N, 17.86; F, 6.05. Found: C, 57.05; H, 3.61; N, 17.74; F, 5.82

NMR (d_6 -DMSO) δ 4.24(2H, s), 6.70(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.09(1H, s), 7.10-7.17(2H, m), 7.32-7.37(2H, m), 8.04(1H, d, $J=1.8$ Hz)

10 Compound (I-12)

m.p. 221-223 °C (solvent for recrystallization: ether)

Analytical Calcd for $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06. Found: C, 61.04; H, 3.98; N, 13.28; F, 5.87

NMR (d_6 -DMSO) δ 4.23(2H, s), 6.65(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.03(1H, s), 7.10-7.16(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 7.97(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.74(1H, brs), 14.7(1H, brs).

15

Compound (I-13)

m.p. 217-220 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06. Found: C, 61.19; H, 4.04; N, 13.16; F, 5.90.

20 NMR(d_6 -DMSO) δ 4.02(2H, s), 6.93(1H, s), 7.09(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.56(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.80(1H, s)

Compound (I-14)

m.p. 195-197 °C (solvent for recrystallization: ether)

Analytical Calcd for $C_{14}H_{11}FN_5O_2$: C, 53.50; H, 3.53; N, 26.74; F, 6.04. Found: C, 53.65; H, 3.53; N, 26.71; F, 5.92

25

NMR (d_6 -DMSO) δ 5.79(2H, s), 7.12-7.26(5H, m), 7.47(1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.74(1H, d, $J=2.1$ Hz)

Compound (I-15)

m.p. 189-191 °C

30 Analytical Calcd for $C_{18}H_{17}FN_4O_3 \cdot 0.2 C_4H_8O_2$: C, 60.38; H, 5.01; N, 14.98; F, 5.04. Found:

C, 60.53, H, 4.79, N, 14.71, F, 5.05.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.20(3H, s), 5.20(2H, s), 6.68(1H, s), 6.88(1H, s), 7.02-7.25(2H, m), 7.32-7.42(2H, m), 8.05(1H, brs), 8.75(1H, brs)

Compound (I-17)

5 m.p. 210-211 °C (solvent for recrystallization: chloroform).

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{19}FN_4O_2$: C, 64.40; H, 5.40, N, 15.81, F, 5.36. Found: C, 64.28, H, 5.37; N, 15.61, F, 5.23

NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.81(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.60-1.82(2H, m), 3.68-3.96(2H, m), 4.05(2H, s), 6.57(1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.80-7.36(4H, m), 7.91(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.57(1H, brs).

10 Compound (I-18)

m.p. 166-168 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate).

Analytical Calcd. for $C_{23}H_{18}F_2N_4O_2$: C, 65.71, H, 4.32; N, 13.33, F, 9.04. Found: C, 65.82, H, 4.33; N, 13.03; F, 8.78

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.03(2H, s), 5.10(2H, s), 6.65(1H, s), 6.84(1H, s), 7.00-7.40(8H, m), 8.04(1H, s), 8.58(1H, brs).

15 Compound (I-19)

m.p.: 210-213 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate-hexane)

Analytical Calcd. for $C_{16}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2 H_2O \cdot 0.2 C_2H_5O$: C, 60.59; H, 4.53; N, 17.23; F, 5.84. Found: C, 60.62; H, 4.45; N, 16.95; F, 5.69

20 NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.07(2H, s), 6.59(1H, s), 6.87(1H, s), 7.02-7.11(2H, m), 7.16-7.30(2H, m), 7.83(1H, s), 8.70(1H, brs), 11.5(1H, s), 14.6(1H, brs).

Compound (I-20)

m.p.: 150-153 °C (solvent for recrystallization: ether).

25 Analytical Calcd. for $C_{16}H_{11}FN_4O_3$: C, 57.33; H, 3.53, N, 17.83, F, 6.04. Found: C, 57.29; H, 3.72; N, 17.74, F, 5.84

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.40(2H, s), 6.75(1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.99(2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.01(1H, s), 7.24-7.29(2H, m), 7.39(1H, d, $J=2.1$ Hz)

Compound (I-21)

m.p.: 178-181 °C (solvent for recrystallization: ether)

30 Analytical Calcd. for $C_{22}H_{19}N_5O_4S$: C, 58.79, H, 4.26; N, 15.58, S, 7.13. Found: C, 59.24, H,

4.37. N. 15.75. S. 6.61.

NMR (d_6 -DMSO) δ 2.81-2.98(4H, m), 7.11-7.30(7H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.80-7.86(1H, m), 8.07-7.10(2H, m), 8.64(1H, d, $J=2.4$ Hz)

Compound (I-22)

5 m.p. 228-230 °C (solvent for recrystallization ether)

Analytical Calcd. for $C_{18}H_{15}N_5O_2 \cdot 0.16 C_2H_4O_2$ C, 61.46; H, 4.94; N, 21.96 Found C, 61.74; H, 4.88; N, 21.67.

NMR (d_6 -DMSO) δ 2.84-3.02(4H, m), 6.74(1H, m), 7.04(1H, s), 7.17-7.32(5H, m), 7.96(1H, m), 11.6(1H, brs).

10 Compound (I-23)

m.p. : 215-218 °C (solvent for recrystallization chloroform).

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{16}N_4O_4$ C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38. Found C, 62.29; H, 4.69, N, 15.11

NMR (d_6 -DMSO) δ 5.19(2H, s), 6.25(1H, d, $J=16.5$ Hz), 6.90(1H, s), 7.30-7.43(5H, m),

15 7.72(1H, s), 8.12-8.22(2H, m), 8.62(1H, brs)

Compound (I-24)

m.p. : 226-228 °C (solvent for recrystallization ethyl acetate-hexane).

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{16}N_4O_4 \cdot 0.1 C_4H_8O_2$ C, 62.44; H, 4.54; N, 15.01 Found: C, 62.06; H, 4.61, N, 14.82.

20 NMR (d_6 -DMSO) δ 5.19(2H, s), 6.25(1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.90(1H, s), 7.28-7.44(5H, m), 7.72(1H, s), 8.12-8.20(2H, m), 8.63(1H, brs).

Compound (I-25)

m.p. : 144-147 °C (solvent for recrystallization ethyl acetate)

Analytical Calcd. for $C_{16}H_{12}FN_3O_3 \cdot 0.1 H_2O$ C, 60.99; H, 3.90; N, 13.34; F, 6.03. Found: C, 61.01; H, 4.07; N, 13.47; F, 5.99

25 NMR (d_6 -DMSO) δ 4.41(2H, s), 6.92(1H, s), 7.04(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.14(2H, t, $J=9.3$ Hz), 7.28-7.33(2H, m), 7.72(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.70(1H, brs).

Compound (I-26)

m.p. : 168-170 °C

30 Analytical Calcd. for $C_{15}H_{12}FN_5O_2 \cdot 0.6 H_2O$ C, 53.75; H, 3.79; N, 20.90; F, 5.67 Found. C,

53.83, H, 3.73, N, 21.20, F, 5.50

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.20(2H, s), 6.68(1H, dd, $J=3.0, 1.8$ Hz), 6.96(1H, s), 7.02-7.08(1H, s), 7.16-7.26(2H, m), 7.34-7.44(2H, m), 8.02-8.08(1H, m)

Compound (I-27)

5 m.p. 190-195 °C (solvent for recrystallization: ether).

Analytical Calcd. for $C_{20}H_{14}FN_3O_2S$: C, 63.31; H, 3.72; N, 11.08; F, 5.01; S, 8.45. Found: C, 63.08; H, 3.82; N, 11.28; F, 4.84; S, 8.46.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.53(2H, s), 7.01(2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.11(1H, s), 7.26-7.48(4H, m), 7.75(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.10(1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.43(1H, brs).

10 Compound (I-4)

m.p. 122-124 °C (solvent for recrystallization: ether-hexane)

Analytical Calcd. for $C_{20}H_{14}FN_3O_3 \cdot 0.25 H_2O$: C, 65.30; H, 3.97; N, 11.42; F, 5.16. Found: C, 65.50; H, 3.99; N, 11.24; F, 4.99.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.54(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m), 7.47-7.50(1H, m), 7.96-7.99(1H, m), 8.38(1H, s)

15

Compound (I-29)

m.p. 264-265 °C.

Analytical Calcd. for $C_{17}H_{14}N_4O_4 \cdot 0.3 H_2O$: C, 59.40; H, 4.28; N, 16.30. Found: C, 59.21; H, 4.30; N, 16.20.

20 NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.16-7.40(6H, m), 8.27(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.69(1H, brs), 12.8(1H, brs).

Compound (I-30)

m.p. 204-206 °C

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{18}N_4O_4$: C, 62.29; H, 4.95; N, 15.29. Found: C, 61.94; H, 5.03; N, 15.02

25

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.20(2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.61(2H, s), 6.97(1H, s), 7.12-7.42(6H, m), 8.32(1H, s), 8.77(1H, s)

Compound (I-31)

m.p. 238-240 °C

30 Analytical Calcd. for $C_{20}H_{18}N_4O_4 \cdot 0.4 H_2O$: C, 62.30; H, 4.91; N, 14.53. Found: C, 62.18; H,

4.74; N, 14.53

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.64(3H, s), 5.42(2H, s), 6.36(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.95(1H, s), 7.02-7.58(7H, m), 8.17(1H, s), 8.76(1H, s).

Compound (I-32)

5 m.p.: 170-173 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate)

Analytical Calcd. for $C_{16}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2 HCl$: C, 60.13; H, 4.16; N, 17.53; F, 5.94. Found: C, 60.21; H, 4.12; N, 17.41; F, 5.62.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.65(2H, s), 6.30-6.36(1H, m), 6.94(1H, m), 7.04-7.50(6H, m), 8.65(1H, brs)

10 Compound (I-33)

m.p.: 147-150 °C

Analytical Calcd. for $C_{15}H_{12}FN_5O_2 \cdot 0.2 H_2O$: C, 56.85; H, 3.94; N, 22.10; F, 6.00. Found: C, 56.68; H, 4.02; N, 22.47; F, 5.72.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.65(2H, s), 6.37(1H, dd, $J=3.0, 2.7$ Hz), 7.05-7.20(5H, m), 7.47-7.58(2H, m).

15

Compound (I-34)

m.p.: 258-264 °C (solvent for recrystallization: chloroform).

Analytical Calcd. for $C_{15}H_{12}N_4O_4S$: C, 52.32; H, 3.51; N, 16.27; S, 9.31. Found: C, 52.26; H, 3.60; N, 16.05; S, 9.22

20 NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.85(1H, m), 7.03(1H, s), 7.53(1H, m), 7.67-7.74(2H, m), 7.78-7.84(1H, m), 8.08-8.15(2H, m), 8.37(1H, m), 8.65(1H, brs)

Compound (I-35)

m.p.: 164-168 °C (solvent for recrystallization: ether-hexane)

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{13}FN_4O_3 \cdot 0.2 C_4H_{10}O$: C, 62.72; H, 3.99; N, 14.78; F, 5.01

25 Found: C, 62.43; H, 3.74; N, 14.74; F, 4.76

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.53(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m), 7.49-7.52(1H, m), 7.95-7.98(1H, m)

Compound (I-36)

m.p.: 181-183 °C (solvent for recrystallization: chloroform)

30 Analytical Calcd. for $C_{19}H_{14}N_4O_3 \cdot 0.25 H_2O$: C, 65.04; H, 4.17; N, 15.97. Found: C, 65.02,

H 3.96; N, 16.10

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.61(2H, s), 7.17(1H, s), 7.26-7.47(7H, m), 7.68-7.70(1H, m), 7.95-7.98(1H, m).

Compound (I-37)

5 m.p. 178-180 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.19(3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.73(2H, qd, $J=7.6, 1.2$ Hz), 6.96-7.04(2H, m), 7.48-7.78(3H, m), 7.90-8.02(3H, m)

Compound (I-38)

m.p. 216-217 °C

10 Analytical Calcd. for $C_{16}H_{14}N_4O_2 \cdot 0.05 CHCl_3 \cdot 0.2 H_2O$: C, 63.44; H, 4.79; N, 18.44 Found C, 63.47; H, 4.79; N, 18.39

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.20(2H, s), 6.60-6.62(1H, m), 6.84(1H, s), 7.00-7.02(1H, m), 7.29-7.40(5H, m), 7.92-7.93(1H, m), 8.69(1H, brs), 14.6(1H, brs)

Compound (I-39)

15 m.p. 178-180 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate-hexane-ether).

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{19}N_5O_4$: C, 59.84; H, 5.02; N, 18.36. Found: C, 59.38; H, 5.07; N, 18.03.

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.50-2.70(2H, m), 2.75-2.88(2H, m), 3.72(3H, s), 5.10(2H, s), 6.48(1H, s), 6.95(1H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.28-7.48(4H, s).

20 Compound (I-40)

m.p. 223-225 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate-hexane).

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{17}N_5O_4 \cdot 0.1 C_4H_8O_2$: C, 60.03; H, 4.62; N, 18.04. Found: C, 60.26; H, 4.57; N, 17.91

25 NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.66(3H, s), 5.48(2H, s), 6.49(1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.08(1H, s), 7.10-7.60(7H, m), 8.30(1H, s)

Compound (I-41)

m.p. 85-90 °C (solvent for recrystallization: ethyl acetate)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.36(3H, t, $J=6.9$ Hz), 4.30(2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.62(2H, s), 7.04(1H, s), 7.16-7.62(5H, m).

30 Compound (I-42)

m.p. 118-120 °C (solvent for recrystallization ether-hexane-ethyl acetate)

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 0.2 C_4H_8O_2$: C, 64.44, H, 6.17, N, 18.98 Found: C, 64.60; H, 6.02; N, 18.97

5 NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30-1.44(2H, m), 1.52-1.68(2H, m), 2.46(2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.09(2H, s), 6.50(1H, s), 7.04-7.10(2H, m), 7.30-7.50(3H, m)

Compound (I-43)

m.p. 156-158 °C (solvent for recrystallization ethyl acetate-hexane)

Analytical Calcd. for $C_{18}H_{19}N_5O_2 \cdot 0.1 C_4H_8O_2$: C, 63.84, H, 5.77, N, 20.23 Found: C, 63.93, H, 5.76, N, 20.23

10 NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.89(3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.42-1.60(2H, m), 2.42(2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.23(2H, s), 6.47(1H, s), 6.95(1H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.99(1H, s)

Compound (I-44)

m.p. 188-189 °C (solvent for recrystallization ethyl acetate).

15 Analytical Calcd. for $C_{16}H_{13}N_5O_2 \cdot 0.2 H_2O$: C, 60.27; H, 4.52, N, 23.43. Found: C, 60.39; H, 4.51; N, 23.39.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.22(2H, s), 6.68-6.69(1H, m), 6.97(1H, s), 7.05(1H, m), 7.31-7.40(5H, m), 8.06(1H, m).

Compound (I-45)

m.p. 203-204 °C (solvent for recrystallization ethyl acetate)

20 Analytical Calcd. for $C_{14}H_{11}N_5O_4 \cdot 0.75 H_2O$: C, 46.86, H, 3.51, N, 19.52; F, 8.94. Found: C, 47.22, H, 3.48, N, 19.32, F, 8.95.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.89-6.92(1H, m), 7.21(1H, s), 7.56-7.57(1H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 8.12-8.15(2H, m), 8.52-8.53(1H, m)

Compound (I-46)

25 m.p. 84-85 °C (solvent for recrystallization ether-hexane)

Analytical Calcd. for $C_{19}H_{14}FNO_3 \cdot 0.2 H_2O$: C, 69.80; H, 4.44; N, 4.28; F, 5.81. Found: C, 69.76, H, 4.34; N, 4.34, F, 5.73.

30 NMR ($CDCl_3$) δ : 4.06(2H, s), 6.16(1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.03(2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.32(1H, s), 7.40-7.48(1H, m), 7.87(1H, dt, $J=1.5, 7.5$ Hz), 8.11(1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.68-8.74(1H, m).

Compound (I-47)

m.p. : 77-80 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate-chloroform)

Analytical Calcd. for $C_{18}H_{13}FNO_3 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2 \cdot 0.03CHCl_3$: C, 64.78, H, 4.34, N, 8.02, F, 5.44 Found : C, 65.04, H, 4.04, N, 7.77, F, 5.56

- 5 NMR ($CDCl_3$) δ : 4.07(2H, s), 6.18(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.03(2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.18-7.22(3H, m), 7.39(1H, s), 7.39(1H, t, $J=4.8$ Hz), 8.92(2H, d, $J=4.8$ Hz)

Compound (I-48)

m.p. : 196-198 °C (solvent for recrystallization : isopropyl ether).

- 10 Analytical Calcd. for $C_{20}H_{14}FNO_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 64.76, H, 3.91, N, 3.78, F, 5.12 Found : C, 64.95, H, 3.73, N, 3.93, F, 4.99.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.08(2H, s), 6.18(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.20-7.32(3H, m), 7.37(1H, s), 8.20(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.51(1H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz), 9.34(1H, brs).

Compound (I-49)

m.p. : 208-210 °C (solvent for recrystallization : isopropyl ether)

- 15 Analytical Calcd. for $C_{20}H_{14}FNO_5$: C, 65.40, H, 3.84, N, 3.81, F, 5.17. Found : C, 65.14; H, 3.79; N, 3.90; F, 4.95

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.09(2H, s), 6.25(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03(2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.32(3H, m), 7.65(1H, s), 7.96-8.02(1H, m), 8.56(1H, brs), 8.85(1H, d, $J=5.1$ Hz).

Compound (I-50)

- 20 m.p. : 108-109 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate-isopropyl ether)

Analytical Calcd. for $C_{18}H_{13}FN_2O_3$: C, 66.66, H, 4.04, N, 8.64, F, 5.86 Found : C, 66.64; H, 3.96; N, 8.66, F, 5.59

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.19(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 7.80(1H, s), 7.86-7.91(1H, m), 8.12(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.72(1H, d, $J=4.5$ Hz)

- 25 Compound (I-51)

m.p. : 97-100 °C (solvent for recrystallization : ethyl acetate-isopropyl ether).

Analytical Calcd. for $C_{17}H_{12}FN_3O_3 \cdot 0.4H_2O$: C, 61.41, H, 3.88, N, 12.64, F, 5.71. Found : C, 61.76; H, 3.58; N, 12.21, F, 5.84

- 30 NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.28(2H, s), 7.15-7.21(3H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.64(1H, brs), 8.11(1H, brs), 8.98-9.02(2H, m).

Reference example 1

Inhibitory activities of a compound represented by the formula of A-C(=O)-CH=C(OH)-B against integrase of each retrovirus is described

The inhibitory effects of the compounds of the present invention for HIV-1 integrase have been determined by the assay described below

(1) Preparation of DNA solutions

Substrate DNA and target DNA which sequences were indicated below, were synthesized by Amersham Pharmacia Biotech and dissolved in KTE buffer (composition: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl (pH 7.6)) at concentration of 2 pmol/ μ L and 5 pmol/ μ L, respectively. The DNA solutions were annealed with each complement by slowly cooling after heating.

(Substrate DNA)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(Target DNA)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) Calculations of the percent inhibitions (the IC₅₀ values of test compounds)

Streptavidin, obtained from Vector Laboratories, was dissolved in 0.1 M carbonate buffer (composition: 90 mM Na₂CO₃, 10 mM NaHCO₃) at concentration of 40 μ g/mL. After coating each well of microtiter plates (obtained from NUNC) with 50 μ L of the above solution at 4 °C over night, each well was washed twice with PBS (composition: 137 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na₂HPO₄, 0.14 mM KH₂PO₄) and blocked with 300 μ L of 1% skim milk in PBS for 30 min. Additionally, each well was washed twice with PBS and added 50 μ L of substrate DNA solution (2 pmol/ μ L). The microtiter plates were kept at room temperature for 30 min. Then, each well was washed twice with PBS and once with H₂O.

Subsequently, in the each well prepared above were added 45 μ L of the reaction buffer prepared from 12 μ L of the buffer (composition: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM MnCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μ g/mL bovine serum

albumin-fraction V) 1 μ L of target DNA (5 pmol/ μ L), and 32 μ L of the distilled water. Additionally, 6 μ L of either a test compound in DMSO or DMSO for positive control(PC) was mixed with the above reaction buffer, then 9 μ L of an integrase solution (30 pmol) was added and mixed well. In the well of negative control (NC) was added 9 μ L of the
 5 integrase dilution buffer (composition: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4M urea).

The microtiter plates were incubated at 30 °C for 1 hour. The reaction solution was removed and each well was washed twice with PBS. Subsequently, each well of the microtiter plates was filled with 100 μ L of anti-digoxigenin antibody labeled with
 10 alkaline phosphatase (Sheep Fab fragment obtained from Boehringer) and incubated at 30 °C for 1 hour. Then, each well was washed twice with 0.05% Tween20 in PBS and once with PBS. Next, 150 μ L of the Alkaline phosphatase reaction buffer (composition: 10mM *p*-Nitrophenylphosphate (obtained from Vector Laboratories), 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-HCl (pH 9.5)) was added in each well. The
 15 microtiter plates were incubated at 30 °C for 2 hours and the reaction was terminated by the addition of 50 μ L of 1 N NaOH solution. The optical density (OD) at 405 nm of each well was measured and the percent inhibition was determined by the following expression.

$$\text{The percent inhibition (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

20 C abs., the OD of the well of the compounds

NC abs.: the OD of the negative control (NC)

PC abs.: the OD of the positive control (PC)

When the percent inhibition (%) is X% at the concentration of x μ g/mL and the percent inhibition (%) is Y% at the concentration of y μ g/mL one of which is more than
 25 50% and the other is less than 50%, IC₅₀ can be determined by the following expression

$$IC_{50}(\mu\text{g/mL}) = x - \{(X-50)(x-y)/(X-Y)\}$$

The IC₅₀ values, the concentration of the compounds at percent inhibition 50%, are shown in the following Table 1. Compound No. in the Table 1 is the same as compound No. of the above example.

30

Table 1

Compound No	IC ₅₀ (μg/mL)
I-3	0.40
I-11	0.42
I-12	0.43
I-16	0.53
I-17	1.6
I-19	0.63
I-20	0.32
I-21	0.54
I-22	0.59
I-25	0.48
I-29	1.0
I-46	0.44
I-47	0.35
I-50	0.40
I-51	0.48

The inhibitory effects of the compounds and anti-retrovirus active substances of the present invention for HIV-1, HIV-2, SIVmac, and SIVagm integrases have been determined by the assay described below

(1) Molt-4 cells (2×10^6 cells) were infected with HIV-1 NL432 (4×10^6 cpm), HIV-2 Rod (8×10^6 cpm), SIVmac MA239 (8×10^6 cpm) and SIVagm SA212 (8×10^6 cpm), and incubated for 1 hr at room temperature.

Preparation of the viruses

① Preparation of HIV-1 virus : SW480 cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum using 25 cm² flask. HIV-1 infectious molecular DNA (40 μg), pNL432, transfected to the cells by calcium phosphate coprecipitation method, and the supernatant (2 mL) at 2-3 days post-transfection was infected to M8166 cells (1×10^6 cells). The cells were cultured in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum in CO₂ incubator at 37 °C. After apparent giant cells were observed, the cells were removed by centrifugation and then the supernatant was filtrated by 0.45 μm filter, measured RT activity, and stored at - 80 °C as HIV-1 stock virus

② Preparation of HIV-2 virus HIV-2 Rod was infected to M8166 cells (1×10^6 cells) The cells were cultured in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum in CO₂ incubator at 37 °C. After apparent giant cells were observed, the

cells were removed by centrifugation and then the supernatant was filtrated by 0.45 μ m filter, measured RT activity, and stored at - 80 °C as HIV-2 stock virus.

③ Preparation of SIVmac virus. SW480 cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum using 25cm² flask. SIVmac
5 MA239 infectious molecular DNA (40 μ g), pMA239, transfected to the cells by calcium phosphate coprecipitation method, and the supernatant (2 mL) at 2-3 days post-transfection was infected to CEMX174 cells (1×10^6 cells). The cells were cultured in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum in CO₂ incubator at 37 °C. After apparent giant cells were observed, the cells were removed by
10 centrifugation and then the supernatant was filtrated by 0.45 μ m filter, measured RT activity, and stored at - 80 °C as SIVmac stock virus.

④ Preparation of SIVagm virus. SW480 cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum using 25 cm² flask. SIVagm SA212 infectious molecular DNA (40 μ g), pSA212, transfected to the cells by calcium
15 phosphate coprecipitation methods, and the supernatant (2 mL) at 2-3 days post-transfection was infected to M8166 cells (1×10^6 cells). The cells were cultured in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum in CO₂ incubator at 37 °C. Every 3 days, the cells were separated from the supernatant by centrifugation and continued culture with new culture medium. The each supernatant was filtrated by
20 0.45 μ m filter, measured RT activity, and stored at - 80 °C as SIVagm stock virus.

(2) The cells were washed twice to remove the viruses and suspended in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum. The infected cells (100 μ L) were plated in 96-well microtiter plates containing with the serial 5 fold dilution of compounds (100 μ L) and cultured in CO₂ incubator at 37 °C.

25 (3) The supernatant at 5 days postinfection was harvested and measured the amount of the virus by RT activity.

Preparation of the solution for RT assay

A reaction mixture (90 μ L) were contained 50 mM Tris-HCl, pH 8.3, 150 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 0.1% Nonidet P-40, 10 mM DTT (dithiothreitol), 5 μ g/mL poly(rA),
30 5 μ g/mL (dT)₁₂₋₁₈ and 1 μ Ci [³H] dTTP at final concentration after mixture of a sample

(10 µL)

The procedure of RT assay

- 1
- 10 µL of sample was plated to 3 wells of 96-well microtiter plate (triplicate assay)
- 5
- 2
- Reaction mixture (90 µL) chilled at 4 °C was added to each well, mixed and then incubate at 37 °C for 3 hrs
- 3
- After incubation, the plate was chilled on ice, and passed through a DEAE-Filtermat using cell harvester. The filter was washed with 4.5% Na₂HPO₄ (20 sec) and H₂O (10 sec).
- 10
4.
- The filter was dried at 95 °C for 15 min
5.
- 10 mL of scintilator was added and sealed.
- 6
- Radioactivity was measured by LKB Beta Plate scintillation spectroscopy
7.
- RT activity (cpm/mL) was calculated from average of three wells
- (4)
- RT activity in the absence of medicine was calculated as 100% viral replication and then 50% inhibitory concentration (EC₅₀) of the sample was determined from the RT activity of each well as shown in Table 2.
- 15

Table 2

Result	EC ₅₀	Unit	ng/mL	
			HIV-1 NL432	HIV-2 ROD
			SIVmac	SIVagm
I-16	57		35	57
Zidovudine	0.51		0.28	0.35
Stavudine	6.1		4.1	3.4
Lamivudine	8 4		22	9 1

As shown in table 2, the compound I-16, zidovudine, stavudine, and lamivudine showed antiviral activity against HIV-1, HIV-2, SIVmac and SIVagm. Thus, the anti-retrovirus composition which contains the compound represented by the formula (I) are effective medicine for not only HIV-1 but also HIV-2 and SIV infection

The inhibitory effects of the compounds and anti-retrovirus active substances of the present invention for FIV integrases have been determined by the assay described below

- (1) The serial 5 fold diluted samples were plated in 24 well microtiter plate

Feline T-cell lines (MYA-1 cells, 4×10^5 cells/well) and feline immunodeficiency virus (FIV TM-2 strain 3000 cpm/well) were added to each well. The cells were cultured with 1.5 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 μ g/mL polybrene, 100 unit/mL human recombinant IL-2 and 50 μ M 2-mercaptoethanol in CO₂ incubator at 37 °C

① Preparation of FIV TM-2 virus: FIV TM-2 was infected to MYA-1 cells (1×10^5 cells). The cells were cultured in 10 mL RPMI medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 μ g/mL polybrene, 100 unit/ml human recombinant IL-2 and 50 μ M 2-mercaptoethanol in CO₂ incubator at 37 °C. Every 1-2 days, the cells were separated from the supernatant by centrifugation and continued culture with new culture medium. Each of the supernatant was filtrated by 0.45 μ m filter, measured RT activity, and stored at as - 80 °C as FIV stock virus.

(2) Every 1-2 days, the supernatants were measured the amount of the virus by RT activity (as same as experimental example 2)

(3) Using from the data at 10 days postinfection, RT activity in the absence of medicine was calculated as 100% viral replication and then 50% inhibitory concentration (EC₅₀) of the sample was determined from the RT activity of each well as shown in Table 3.

Table 3

Result	EC ₅₀ Unit	ng/mL
	EC ₅₀	
I-16	300	
Zidovudine	48	

As shown in table 3, the compound I-16 showed antiviral activity against not only HIV-1 and SIV but also FIV. Thus, the anti-retrovirus composition which contains the compound represented by the formula (I) are effective medicine for FIV infection.

Reference example 2

The inhibitory effects of each anti-human immunodeficiency virus active substance against human immunodeficiency virus have been determined by MTT assay described below

(1) Human T cell strain Molt-4 clone 8 persistently infected HIV (HTLV-IIIB

strain) was cultivated in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, and supernatant was filtered, measured RT activity, and stored at -80 °C. On the other hand, each human anti-immunodeficiency virus active substance was diluted to fixed concentration in culture medium. They were plated to 96-well microtiter plate. Subsequently, 100 µL (3.5×10^4 cells) of MT-4 cell suspension was plated to 96-well microtiter plate, and then above mentioned supernatant containing HIV, which was diluted by culture medium, was added 50 µL (60 pfu (plaque forming unit)) to 96-well microtiter plate.

(2) After cultivation at 37 °C for 5 days in CO₂ incubator, into all well was added 30 µL per well 3-(4,5-dimethylthiazol-3-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 5 mg/mL and PBS, and then incubated for 1 h.

In this time, alive cells reduced MTT and formazan was precipitated, therefore, 150 µL of cell supernatants were removed from all wells, and then 150 µL of lysate (10% triton X-100 and 0.4% (v/v) HCl-containing isopropanol) was added, and formazan was eluted on a plate shaker. Formazan was measured at OD 560 nm and 690 nm (reference wave length) by Microplate reader, the results were compared with reference. EC₅₀ was concentration of compound which inhibited 50% of cell damage caused by virus. The results were shown in Table 4.

Table 4

Inhibitory activity against human virus

Anti-human virus active substance	EC ₅₀ (ng/mL)
Zidovudine	1.8
Didanosine	640
Zalcitabine	17
Lamivudine	38
Stavudine	50
Abacavir	630
Capravirine	1.4
Nevirapine	20
Loviride	11
Delavirdine	12
Emivirine	4.5
Efavirenz	0.58
Saquinavir	3.7
Indinavir	14
Ritonavir	26
Nelfinavir	10

Experimental example

5 Tested samples (medicine 1 and medicine 2) were diluted with culture medium (10% FCS containing RPMI 1640 medium) to prepare appropriate concentration stocks of tested samples. The diluted of medicine 1 (50 µL) was plated into 96-well microtiter plate. And then the diluted medicine 2 (50 µL) was pipetted into them, total volume became 100 µL. In cell control (CC) wells 100 µL of the culture medium was added, 10 and in virus control (VC) wells 50 µL of the culture medium was added. Three plates of same dilutions were prepared in order to measure synergistic effect (triple experiments)

 The MT-4 cells (50 µL) diluted to suitable concentration (4×10^6 /mL) by above mentioned culture medium was added to each 96-well microtiter plate containing above 15 mentiond tested sample, and the plate was mixed by plate shaker, and then was incubated in CO₂ incubator for 1 h

 The HIV-1 (50 µL) diluted to suitable concentration (moi=0.01) by above mentioned culture medium was added to each 96-well microtiter plate containing above

mentioned tested sample and MT-4 cells. and the plate was mixed by plate shaker, and then was cultured in CO₂ incubator for 5 days.

After 5 days 30 μ L of MTT solution (MTT was dissolved with PBS to be 5 mg/mL. filtered by 0.22 μ m filter. and sterilized) was added to each 96-well microtiter plate. and then was incubated in CO₂ incubator for 1 h. 150 μ L of supernatant was removed from each well without taking off the cells. 150 μ L of lysate (500mL of 2-propanol, 50mL of Triton X and 2 mL of HCl were mixed properly) was added to 96-well microtiter plate, and then mixed properly by plate shaker until all cells were dissolved. The absorbance of the mixed to 96-well microtiter plate was measured at two wave length of 560 nm and 690 nm by microtiter plate reader. By using MacSynergy II soft Synergy Volume (μ M²%, 99.9% confidence) of two kind of medicines, synergistic effects were determined. The methods of determination of synergistic effect by using Synergy Volume were described in ①Antiviral Research, 14, (1990), 181-206, ②Antimicrob Agents, Chemother, (1997), 2165-2172, and the like. Especially, it is preferred that synergistic effect is over 100 μ M²%.

Table 5

Combination (Medicine 1/Medicine 2)	Synergy volumes (99.9% confidence)			
	Example 1	Example 2	Example 3	Example 4
Compound I-16/Didanosine	234	214	159	254
Compound I-16/Lamivudin	200	193	365	181
Compound I-16/Nevirapine	68	245	257	243
Compound I-16/Capravirine	138	221	166	142
Compound I-16/Nelfinavir	129	283	136	243
Compound I-16/Compound I-16	ND	ND	43	62

ND Not done.

Furthermore, for example, a graph of the synergistic effect between a compound I-16 and zidovudine is shown in Figure 1.

Industrial Applicability

The combination of propenone derivatives and anti-retrovirus active substances can be efficiently inhibited increase of retrovirus replication by each medicine acting synergistically against retrovirus. A medicinal composition containing propenone derivatives and anti-retrovirus active substances of the present

invention is a excellent anti-retrovirus composition

CLAIMS

- 1 An anti-retrovirus composition which contains as active ingredients a
compound represented by the formula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is
5 optionally substituted heteroaryl B is optionally substituted heteroaryl or optionally
substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted
indol-3-yl are excluded, a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a
solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances.
- 2 An anti-retrovirus composition as described in claim 1 wherein the anti-
10 retrovirus active substance exhibits an synergistic effect in combination with a
compound represented by the formula (I), a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically
acceptable salt, or a solvate thereof.
- 3 An anti-retrovirus composition as described in claim 1 or 2 wherein the anti-
retrovirus active substance is one excluding integrase inhibitor.
- 15 4. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 3 wherein
the anti-retrovirus active substance is a nucleoside type reverse transcriptase inhibitor,
an non-nucleoside type reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.
5. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 4 wherein
the anti-retrovirus active substance is zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine,
20 lamivudine, abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, nevirapine, delavirdine, emivirine,
loviride, efavirenz, troviridine, capravirine, TIBO, talviraline, UC781, saquinavir,
nelfinavir, ritonavir, indinavir, KNI-272, lopinavir, VX-478, VB-19026, BILA-2011-BS,
A-77003, A-80987, DMP-323, and/or XM-450.
6. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 5 wherein
25 the anti-retrovirus active substance is zidovudine, lamivudine, stavudine, nevirapine,
capravirine, and/or nelfinavir.
7. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 6 wherein
A of the compound represented by the formula (I) is optionally substituted furyl,
optionally substituted thienyl, or optionally substituted pyridyl; and B of the compound
30 represented by the formula (I) is optionally substituted triazolyl, optionally substituted

tetrazolyl, optionally substituted pyridyl, or optionally substituted oxazolyl.

8. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 7 wherein A of the compound represented by the formula (I) is 5-(4-fluorobenzyl)furan-2-yl, and B of the compound represented by the formula (I) is 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl.

5 9. An anti-retrovirus composition as described in any one of claims 1 to 8 wherein retrovirus is human immunodeficiency virus

10 A pharmaceutical composition which contains a compound, which exhibits an activity promoting anti-retrovirus activity of anti-retrovirus active substance, and is represented by the formula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl, B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded; a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof

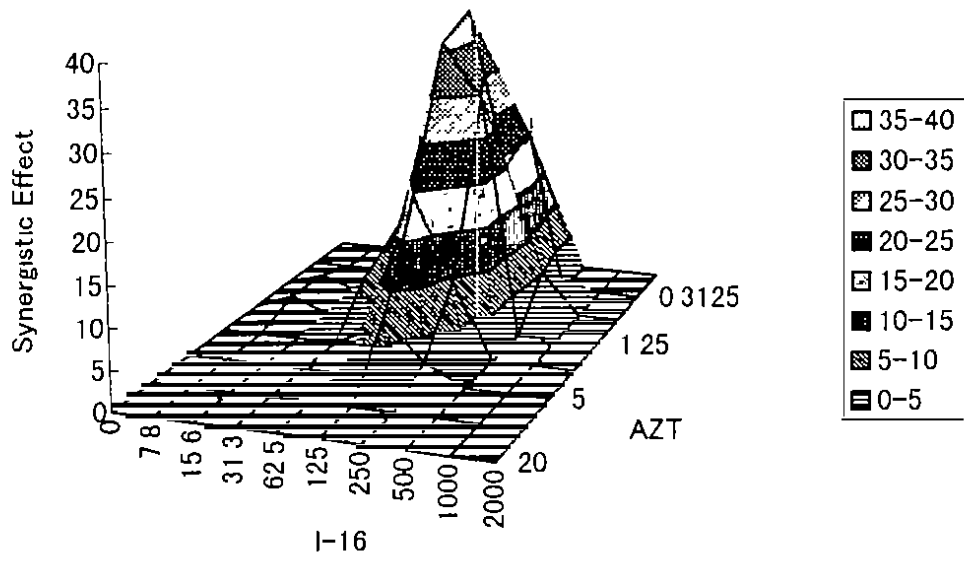
11. A method for treating or preventing retrovirus infection, which comprises a simultaneous or continuous administration of the compound represented by the formula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl; B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl; provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded, a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substances.

12 Use of a compound represented by the formula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ wherein A is optionally substituted heteroaryl; B is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl; provided that cases wherein A and/or B are optionally substituted indol-3-yl are excluded, a tautomer, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and one or more different type of anti-retrovirus active substance for preparation of a medicament for treating and preventing retrovirus infection

ABSTRACT

A combination of an integrase inhibitor with an anti-retrovirus active substance and medical compositions containing the same as the active ingredients are
5 found.

Figure 1



DESCRIPCIÓN

Composiciones Medicinales que contienen derivados de propenona

Campo Técnico

La presente invención se refiere a composiciones medicinales que contienen dos o mas sustancias activas anti-retrovirus, en detalle las composiciones medicinales contienen derivados de propenona.

Antecedentes del Arte

El SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es una enfermedad intratable causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y se espera el desarrollo de un agente útil de tratamiento y terapia. Como un agente de tratamiento para el SIDA, un inhibidor de la transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa, ya han sido autorizados en el campo clínico, una combinación terapéutica mas que una administración única de ellos es usada como un método estándar de tratamiento, a causa de la aparente resistencia del virus, reducción de efectos secundarios, etc

En terapia combinada, el uso de medicinas que tienen mecanismos de acción diferentes es mas recomendado que el del mismo tipo de medicinas. La combinación de tales tipos diferentes de medicinas puede inhibir fuertemente la replicación del retrovirus por su sinergismo. Por ejemplo, es preferible una combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa tipo nucleósido e inhibidores de la transcriptasa inversa tipo no-nucleósidos (inhibidores de la transcriptasa inversa tipo nucleósido e inhibidores de la transcriptasa inversa tipo no-nucleósidos) e inhibidor de proteasa, y similares.

Como ejemplos del efecto sinérgico mostrado por una combinación plural de sustancias activas anti-virus de inmunodeficiencia humana , una combinación de lamivudina (3TC) como inhibidor de transcriptasa inversa tipo nucleósido y {[(benzoxazo-2-il)metil]amino}-5-alkuil-6-alkuil-2-(1H)-piridinona como inhibidor de la transcriptasa inversa tipo no-nucleósido , se divulga en JP7-508997 y una combinación de lamivudina (3TC) como un inhibidor tipo nucleósido de transcriptasa inversa y 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,3-b,21,31-e][1,4]diazepin-6-ona como un inhibidor tipo no-nucleósido de la transcriptasa inversa se divulga en JP national publication (TOKUHYO) 7-508998. Otros ejemplos de la combinación de sustancias activas anti-virus de inmunodeficiencia humana están divulgados en JP national publication (TOKUHYO) 200-503986, WO98/20888, JP national publication 11-507632, JP national publication (TOKUHYO) 11-58884, JP national publication (TOKUHYO) 9-507859 y similares.

Además, Combivir se vende actualmente como la mezcla medicinal para una de las terapias de combinación, la cual es una mezcla de zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC). Por lo tanto se desea desarrollar una combinación de una medicina (por ejemplo un inhibidor de la integrasa) el cual tiene un mecanismo de acción diferente del inhibidor de la transcriptasa inversa y del inhibidor de la proteasa, con una sustancia activa anti-retrovirus, así como también una composición medicinal que contenga las medicinas de ellas como ingredientes activos.

Divulgación de la Invención

La presente invención ha encontrado que un efecto sinérgico es exhibido por una administración combinada de un compuesto representado por la fórmula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la cual A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido, a condición que estén excluidos los casos en los cuales A y/o B estén opcionalmente sustituidos por indol-3-il; un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y una o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus, en la cual aquellas medicinas refuerzan sus actividades anti-retrovirus.

Como una formulación, la presente invención proporciona una composición anti-retrovirus, la cual contiene como un ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la cual A y B son como se describió anteriormente, un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma y una o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.

Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de la infección por el retrovirus, el cual comprende una administración simultánea o continua de la composición representada por la fórmula (I), un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-VIH.

Como otra formulación, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la infección por el retrovirus.

Además la presente invención se refiere a un método para inhibir la replicación del retrovirus el cual comprende un contacto de un compuesto representado por la fórmula (I), un

tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus con el retrovirus

Además, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.

Es decir la presente invención se refiere a:

(1) Una composición anti-retrovirus la cual contiene como ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula (I): $A-C(=O)-CH(OH)-B$. En la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroanillo opcionalmente sustituido o un anillo opcionalmente sustituido; a condición que están excluidos los casos en los que A y/o B estén opcionalmente sustituidos por indol-3-il, un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma y uno o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.

(2) Una composición anti-retro-virus como se describió en (1), en la que la sustancia activa anti-retrovirus exhibe un efecto sinérgico en combinación con un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma.

(3) Una composición anti-retrovirus como se describió en (1) ó (2) en la que la sustancia activa anti-retrovirus es una, excluyendo un inhibidor de la integrasa.

(4) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (3), en la que la sustancia activa anti-retrovirus es un inhibidor tipo nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor tipo no nucleósido de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de proteasa.

(5) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (4), en la que la sustancia activa anti-retrovirus es zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacabir, tenofovir, tenofovir disoproxil, nevirapina, delavirdina, emivirina, lóvirida, efavirenz, trovirdina, capravirina, TIBO, talviralina, UC781, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, KNI-72, lopinavir, VX-478, B-19026, BILA-2011-BS, A-77003, A-80987, DMP-323, I/O XM-450,

(6) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (5), en la que la sustancia activa anti-retrovirus es zidovudina, lamivudina, estavudina, nevirapina, capravirina y/o nelfinavir.

- (7) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (6), en la que A del compuesto representado por la fórmula (I), es furil opcionalmente sustituido, tienil opcionalmente sustituido, o piridil opcionalmente sustituido; y B del compuesto representado por la fórmula (I), es triazolil opcionalmente sustituido, tetrazolil opcionalmente sustituido, piridil opcionalmente sustituido, u oxazolil opcionalmente sustituido,
- (8) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (7), en la que A del compuesto representado por la fórmula (I), es 5-(4-fluorobencil)-furan-2-il, y B del compuesto representado por la fórmula (I), es 1-*H*-1,2,4-triazol-3-il,
- (9) Una composición anti-retrovirus como se describió en cualquiera de (1) a (8), en la que el retrovirus es el virus de inmunodeficiencia humana,
- (10) Una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto el cual exhibe una actividad promotora de la actividad del anti-retrovirus de una sustancia activa anti-retrovirus, y está representado por la fórmula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, B es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido, a condición que están excluidos los casos en los cuales A y/o B estén opcionalmente sustituidos con indol-3-il; Un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma,
- (11) Un método para tratar o prevenir la infección por el retrovirus, el cual comprende una administración simultánea o continua de un compuesto representado por la fórmula (I): $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, B es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido; a condición que están excluidos los casos en los cuales A y/o B estén opcionalmente sustituidos con indol-3-il; Un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o más de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.
- (12) El uso de un compuesto representado por la fórmula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, B es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido; a condición que están excluidos los casos en los cuales A y/o B estén opcionalmente sustituidos con indol-3-il, Un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o más de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus, para la preparación de un medicamento para tratar y prevenir a infección por el retrovirus.

Breve descripción de gráficas

La figura 1 es una gráfica que muestra el efecto sinérgico entre un compuesto I-16 y zidovudina. Los ejes X y Y, muestran la concentración de medicina (ng/mL) y el eje Z el efecto sinérgico ($\mu\text{M}^2\%$).

El mejor modo de llevar a cabo la invención

Un compuesto representado por la fórmula (I) $\text{A}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{B}$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido, a condición que están excluidos los casos en los cuales A y/o B estén opcionalmente sustituidos con indol-3-il, exhibe actividad inhibitoria contra la integras retrovirus (e.g., HIV, HTLV, SIV, FIV)

Especialmente los casos en que A del compuesto representado por la fórmula (I), es furil opcionalmente sustituido, tienil opcionalmente sustituido, o piridil opcionalmente sustituido, y B de el compuesto representado por la fórmula (I) es triazolil opcionalmente sustituido, tetrazolil opcionalmente sustituido, piridil opcionalmente sustituido u oxazolil opcionalmente sustituido, son los preferidos.

Además el preferido es un compuesto de la fórmula (I), en que A es 5-(4-fluorobencil)furano-2-il, y B es 1*H*-1,2,4-triazol-3-il.

El término "heteroarilo" incluye heterocarilos monocíclicos y heteroariles condensados como se define abajo.

El término "heteroarilo monocíclico" significa un grupo heteroaromático de 5 a 8 miembros, que contiene 1 a 4 átomos de oxígeno, un átomo de azufre y/o un átomo de nitrógeno en el anillo, el cual puede tener un grupo radical en cualquier posición sustituible, tal como un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno

El término "heteroarilo monocíclico" incluye furil (e.g., furano-2-il, furano-3-il), tienil (e.g. tiofeno-2-il, tiofeno-3-il), pirrolil(e.g , pirrol-1-il , pirrol-2-il , pirrol-3-il), imidazolil (e.g imidazol-1-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il), pirazolil (e.g., pirazol-1-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il), triazolil (e.g , 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 4*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il), tetrazolil (e.g., 1*H*-tatrazol-1-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-5-il), oxazolil (e.g., oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il), isoxazolil (e.g., isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il), tiazolil (e.g., tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il), isotiazolil (e.g , isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il), piridil (e.g , piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il), piridazinil (e.g., piridazin-3-il, piridazin-4-il), pirimidinil (e.g , pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il), furazanil (e.g., furazan-3-il), pirazinil (e.g , pirazin-2-il), tiadiazolil (e.g., 1,3,4- tiadiazol-2-il), oxadiazolil (e.g ,1,3,4-oxadiazol-2-il), y similares.

El término "heteroarilo condensado" significa un grupo heteroaromático en el que un anillo aromático con 5 a 8 miembros contiene 1 a 4 átomos de oxígeno, un átomo de azufre y/o un átomo de nitrógeno en el anillo, está unido con uno a cuatro anillos aromáticos de carbón de 5 a 8 miembros u otros anillos heteroaromáticos de 5 a 8 miembros, los cuales tienen un grupo radical en cualquier posición sustituible tal como un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, así como también un heteroaril monocíclico. El grupo radical puede estar en el anillo heteroaromático, o en el anillo aromático de carbono.

El término "heteroarilo condensado" incluye (e.g., benzo [b]furano -2-il, benzo[b]furano-3-il, benzo, [b]furano -4-il, benzo [b]furano -5-il, benzo [b]furano -6-il, benzo [b]furano -7-il), benzotienil (e.g., benzo[b]tiofeno-2-il, benzo[b]tiofeno-3-il, benzo[b]tiofeno-4-il, benzo[b]tiofeno-5-il, benzo[b]tiofeno-6-il, benzo[b]tiofeno-7-il), benzimidazolil (e.g., benzimidazol-1-il, benzimidazol-2-il, benzimidazol-4-il, benzimidazol-5-il), benzotiazolil (e.g., benzotiazol-2-il, benzotiazol-3-il, benzotiazol-4-il, benzotiazol-5-il, benzotiazol-6-il, benzotiazol-7-il), indolil (e.g., indol-1-il, indol-2-il, indol-4-il, indol-5-il, indol-6-il, indol-7-il), dibenzofuril, quinolinil (e.g., quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il), isoquinolinil (e.g., isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il), cinnolinil (e.g., cinnolin-3-il, cinnolin-4-il, cinnolin-5-il, cinnolin-6-il, cinnolin-7-il, cinnolin-8-il), quinazolinil (e.g., quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il), quinoxalinil (e.g., quinoxalin-2-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il), ftalazinil (e.g., ftalazin-1-il, ftalazin-5-il, ftalazin-6-il), purinil (e.g., purin-2-il, purin-6-il, purin-7-il, purin-8-il, purin-9-il), pteridinil, carbazolil, fenantridinil, acridinil, fenazinil, 1,10-fenantrolinil, isoindolil, 1-H-indazolil, indolidinil (e.g., indolidinil-1-il), o similares.

El término "arilo", significa un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, como fenil o un grupo de hidrocarburos aromáticos policíclicos, tal como naftil, fenantril y similares. El fenil o el naftil son los preferidos.

Cuando el "arilo", o el heteroarilo tienen sustituyente(s), 1 ó 4 iguales o diferentes sustituyentes pueden estar en cualquier posición(es), sustituible(s).

Ejemplos de los sustituyentes hidroxil, carboxil, halógenos, (F, Cl, Br, I), haloalquil bajos (e.g., CF₃, CH₂CF₃), alquil bajos (e.g., metil, etil, isopropil, terbutil), alquenil bajos (e.g., vinil, alil), alquinil (e.g., etinil), cicloalquil (e.g., ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil), cicloalquenil (e.g., 1-ciclohexenil), alcoxi bajos (e.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), alquiloxicarbonilo bajos (e.g., metoxicarbonil, etoxicarbonil, terbutoxicarbonil), nitro, nitroso, amino, amino sustituido con alquil bajos (e.g., metilamino, etilamino, dimetilamino) azido, amidino, guanidino, arilos opcionalmente sustituidos (e.g., fenil, paratoluil), heteroaril (e.g., piridil, furil), heteroaril-alquil bajos, (e.g., picolil), aril-alquil bajos opcionalmente sustituidos.

(e.g., bencil, 4-metilbencil, 4-fluorobencil), aril- bajo-alcloxi (e.g , benciloxi), aril-alquiltio bajo (e.g., benciltio), ciano, isociano, hidroxilamino, mercapto, alquil-tio bajos (e.g., metilitio), carbamoil, carbamoil sustituido con alquil bajos (e.g., metilcarbamoil), alquilsulfonil bajos (e.g., mesil, etanosulfonil), arilsulfonil opcionalmente sustituidos (e.g., bencenosulfonil, 2-toluenosulfonil, 4-toluenosulfonil), sulfamoil, sulfoamino, formil, aquilcarbonil bajos (e g , acetil, propionil, benzoil, p-toluil, ciclohexilcarbonil), alquilcarboniloxi bajos (e g , acetiloxi, benzoiloxi), hidrazino, anlamino (e.g., anilino, toluidino, xilidino), alquilcarbonilamino bajos (e.g., acetamido), arilcarbonilamino (e.g., benzamido), ariltio opcionalmente sustituido (e.g , feniltio), morfolino, morfolinil (e g , 2-morfolinil, 3-morfolinil), un grupo de la fórmula $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ en la que Z^1 y Z^3 están cada uno independientemente unidos por enlace sencillo a un alquilenos bajo o alquilenos bajo; Z^2 está unido por enlace sencillo a alquilenos bajo, alquilenos bajo, $-CH(OH)-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, o $-CO-$, R^1 es aril opcionalmente sustituido, heteroaril opcionalmente sustituido, cicloalquil opcionalmente sustituido, cicloalquilenil opcionalmente sustituido, o un grupo de heterocíclicos opcionalmente sustituidos, y similares

El término “ alquilenos bajo” significa un grupo de alquilenos de C1 – C6 lineales o ramificados, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, pentametileno, hexametileno o similares. El grupo de alquilenos preferido es el de C1-C4 en cadena lineal tal como metileno, etileno, trimetileno, o tetrametileno.

El término “alquilenos bajo” significa un grupo de alquilenos C2 – C6 lineales o ramificados en el que los “alquilenos bajos” anteriormente mencionados tienen uno o mas dobles enlaces, por ejemplo vinileno, propenileno, butenileno o similares. El grupo de alquilenos preferido es el de C2-3 en cadena lineal tal como vinileno o propenileno

El término “cicloalquil” significa un grupo de alquilos cíclicos de C3 – C8, por ejemplo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil o similares. El grupo de cicloalquilos preferidos es de C3 – C6, tal como ciclopropil, ciclobutil , ciclopentil o ciclohexil.

El término “cicloalquilenil” significa un grupo de alquilenos cíclicos de C3 – C8, en el que los que los “cicloalquil” anteriormente mencionados tienen uno o mas dobles enlaces, por ejemplo, 1-ciclopropen-1-il, 2-ciclopropen-1-il, 1-ciclobuten-1-il, 2-ciclobuten-1-il, 1-ciclopenten-1-il, 2-ciclopenten-1-il, 3-ciclopenten-1-il, 1-ciclohexen-1-il, 2-ciclohexen-1-il, 3-ciclohexen-1-il, 1-ciclohepten-1-il, 2-ciclohepten-1-il, 3-ciclohepten-1-il, 4-ciclohepten-1-il, o similares. El grupo de alquilenos cíclicos preferido es de C3-C6, por ejemplo, 1-ciclopropen-1-il, 2-ciclopropen-1-il, 1-ciclobuten-1-il, 2-ciclobuten-1-il, 1-ciclopenten-1-il, 2-ciclopenten-1-il, 3-ciclopenten-1-il, 1-ciclohexen-1-il, 2-ciclobuten-1-il, 1-ciclopenten-1-

il, 2-ciclopenten-1-il, 3 ciclopenten-1-il, 1-ciclohexen-1-il, 2-ciclohexen-1-il, o 3-ciclohexen-1-il.

El término "heterociclo", significa un grupo de no aromáticos en el que, los "cicloalquil" o "cicloalquenil" anteriormente mencionados tienen 1 a 3 átomos de oxígeno, un átomo de azufre y/o un átomo de nitrógeno en el anillo, por ejemplo, aziridinil (e.g., aziridin-1-il, aziridin-2-il), piperidino, piperidil (e.g., 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil), morfolino, morfolinil (e.g., 2-morfolinil, 3-morfolinil), pirrolinil (e.g., 1-pirrolinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, 4-pirrolinil, 5-pirrolinil), pirrolidinil (e.g., 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil), imidazolinil (e.g., 1-imidazolinil, 2-imidazolinil, 4-imidazolinil), piperazino, piperazinil (e.g., 2-piperazinil), tiolanil (e.g., tiolan-2-il, tiolan-3-il), tetrahidrofuranil (e.g., tetrahidrofuran-2-il, tetrahidrofuran-3-il), dioxanil (e.g., 1,4-dioxan-2-il), oxatianil (e.g., 1,4-oxatian-2-il, 1,4-oxatian-3-il), tetrahidropiranil (e.g., tetrahidropiran-2-il, tetrahidropiran-3-il, tetrahidropiran-4-il), o similares. Los heterociclos preferidos son los de 5 o 6 miembros que contienen nitrógeno, tal como piperidino, piperidil (e.g., 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil), morfolino, morfolinil (e.g., 2-morfolinil, 3-morfolinil), pirrolinil (e.g., 1-pirrolinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, 4-pirrolinil, 5-pirrolinil), pirrolidinil (e.g., 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil), imidazolinil (e.g., 1-imidazolinil, 2-imidazolinil, 4-imidazolinil), piperazino, piperazinil (e.g., 2-piperazinil), y similares.

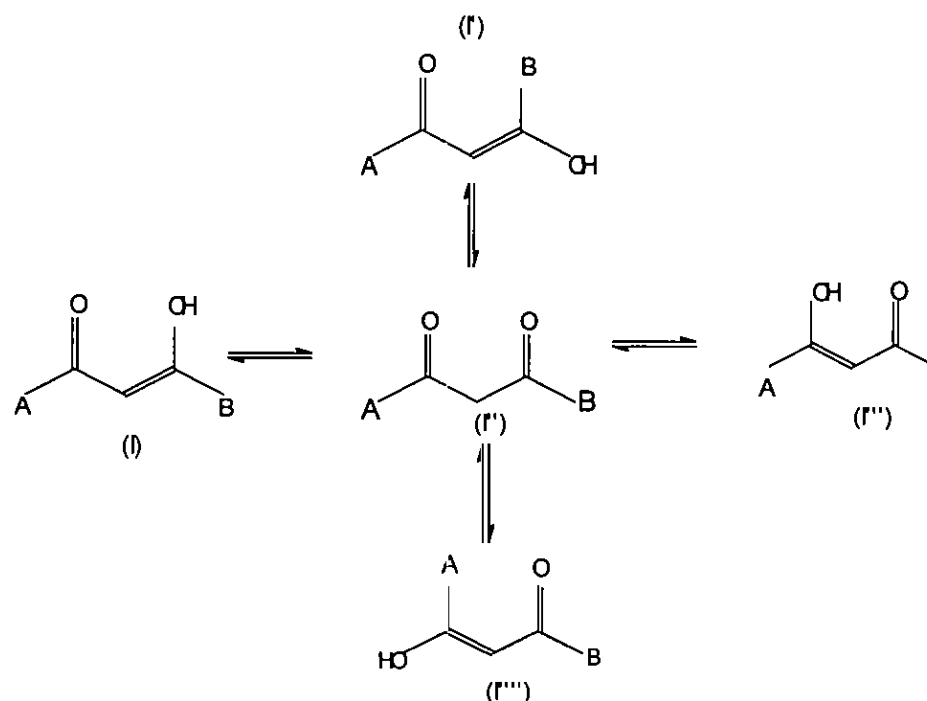
Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) de $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la que A y B son como se definieron anteriormente, es un compuesto descrito en PCT/JP99/07101. Los siguientes compuestos son los más preferidos

- (I-1) 1-[1H-1-(4-Fluorobencil)pirazol-4-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,
- (I-2) 1-[4-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,
- (I-3) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
- (I-4) 3-Hidroxi-1-(5-feniltiofuran-2-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-5) 1-(5-Bencenosulfonilfuran-2-il)-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-6) 1-(5-n-Butilfuran-2-il)-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-7) 1-[5-(4-Fluorobencil)tiofen-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-8) 1-(5-n-Butilfuran-2-il)-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
- (I-9) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-10) 1-[5-(4-Fluorobencil)pirrol-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-11) 1-[3-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
- (I-12) 1-[3-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-13) 1-[4-(4-Fluorobencil)furan-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-14) 1-[2H-2-(4-Fluorobencil)pirazol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
- (I-15) 1-[[4-(4-Fluorobencil)-1-metoximetil]pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,
- (I-16) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
- (I-17) 1-[[4-(4-Fluorobencil)-1-propil]pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,

- (I-18) 1-[1,4-Di-(4-fluorobencil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,
 (I-19) 1-[4-(Fluorobencil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) propenona,
 (I-20) 1-[2-(4-Fluorobencil)furan-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-21) 1-[[1-Bencenosulfonil-4-(2-feniletíl)]pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-22) 3-Hidroxi-1-[(4-(2-feniletíl))pirrol-3-il]-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-23) 1-[[1-Bencil-4-(2-carboxivinil)]pirrol-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona, $2 \leq 4$
 (I-24) 1-[[1-Bencil-4-(2-carboxivinil)]pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-25) 1-[2-(Fluorobencil)furan-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-26) 1-[1-(4-Fluorobencil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-27) 1-[2-(4-Fluorobencil)benzotiofen-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-28) 1-[2-(Fluorobencil)benzofuran-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-29) 1-[(1-Bencil-5-carboxi)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-30) 1-[(1-Bencil-5-etoxicarbonil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-31) 1-[[1-Bencil-5-(2-carboxivinil)]pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-32) 1-[1-(4-Fluorobencil)pirrol-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-33) 1-[1-(4-Fluorobencil)pirrol-2-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-34) 1-(1-bencenosulfonilpirrol-3-il)-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-35) 1-[2-(4-Fluorobencil)benzofuran-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-36) 1-(2-bencilbenzofurano-3-il)-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-37) 1-[(1-bencenosulfonil-4-etil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-38) 1-(1-bencilpirrol-3-il)-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,
 (I-39) 1-[[1-Bencil-5-(2-metoxicarboniletil)]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-40) 1-[[1-Bencil-5-(2-metoxicarbonilvinil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-41) 1-[(1-Bencil-5-etoxicarbonil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-42) 1-[(1-Bencil-5-n-butil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona, $\rightarrow$ pg 254
 (I-43) 1-[(1-Bencil-5-n-propil)pirrol-3-il]-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona, $1-12$
 (I-44) 1-(1-Benzilpirrol-3-il)-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-45) 1-(1-Bencenosulfonilpirrol-3-il)-3-hidroxi-3-(2H-tetrazol-5-il)propenona,
 (I-46) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(piridin-2-il)propenona,
 (I-47) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(pirimidin-2-il)propenona,
 (I-48) 3-(5-carboxipiridin-2-il)-1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-propenona,
 (I-49) 3-(4-carboxipiridin-2-il)-1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-propenona,
 (I-50) 1-[2-(4-Fluorobencil)oxazol-5-il]-3-hidroxi-3-(piridin-2-il)propenona,
 (I-51) 1-[2-(4-Fluorobencil)oxazol-5-il]-3-hidroxi-3-(pirimidin-2-il)propenona,

El especialmente preferido es (I-16) 1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propenona,

Un compuesto representado por la fórmula (I) puede estar en cualquier estructura química de la forma E y la forma Z sobre el sustituyente representado por la fórmula $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$, los cuales están incluidos en un compuesto representado por la fórmula (I). También puede ser usado un tautómero de un compuesto representado por la fórmula (I). Es decir, se puede utilizar un compuesto de cualquier estructura química, como se muestra abajo.



Una pro-droga significa un compuesto el cual puede ser convertido en un compuesto representado por la fórmula (I), *in vivo*. Por ejemplo, cuando el compuesto representado por la fórmula (I), tiene un grupo amino o un grupo hidroxilo, la pro-droga significa el compuesto protegido por un grupo acilo (formil, acetil, propionil, butiril, isobutiril, valeril, isovaleril, pivaloil, hexanoil, octanoil, lauroil, palmitoil, estearoil, oleoil, acriloil, metaacriloil, cloroformil, piruvail, oxalo, metoxalil, etoxalil, ciclohexilcarbonil, benzoil, o-toluil, m-toluil, p-toluil, cinamoil, 1-naftoil, 2-naftoil, saliciloil, anisoil, e g.). Y cuando el compuesto representado por la fórmula (I), tiene grupo carboxilo, la pro-droga significa el compuesto convertido a su derivado éster (metil éster, etil éster, bencil éster e g.) o su derivado amida (metil aminocarbonil, bencilaminocarbonil, e g.)

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto representado por la fórmula (I) son: una sal de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico y una sal de ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio, calcio o sales de metales alcalino- térreos.

Ejemplos de un solvato representado por la fórmula son: hidratos (monohidratos, dihidratos).

“La sustancia activa anti-retrovirus” empleada en la presente invención significa cualquier medicina usada para prevenir o tratar la infección del retro-virus, incluyendo las que no actúan directamente sobre el retrovirus. Los ejemplos incluyen inhibidores de enzimas derivadas del huésped (e.g., Inhibidor de la ADN-polimerasa), inhibidores contra la entrada del virus a la célula huésped (e.g., un péptido análogo tal como gp120, gp41), antagonistas de la unión del receptor por el virus en el huésped (e.g., antagonista CCR5), agente quimioterapéutico, agente inmunomodulador y similares. Además están incluidas medicinas usadas para prevenir o tratar la Infección oportunista y un agente de tratamiento contra citomegalovirus anfiblastitis, el cual es un foscarnet que tiene un efecto inhibitorio sobre la ADN-polimerasa y un efecto inhibitorio sobre la transcriptasa inversa.

La especialmente preferida es una sustancia que tiene una actividad anti-retrovirus como una “sustancia activa anti-retrovirus”, y más preferible es una sustancia que actúe directamente sobre el retrovirus. Ejemplos de sustancias activas anti-retrovirus incluyen el antagonista CCR5, inhibidor tipo nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidor tipo nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidor de integrasa, inhibidor de proteasa y similares, y ejemplos de una sustancia que actúa directamente sobre el retrovirus, incluyen, inhibidor tipo nucleósido de transcriptasa inversa, inhibidor tipo nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidor de integrasa, inhibidor de la proteasa.

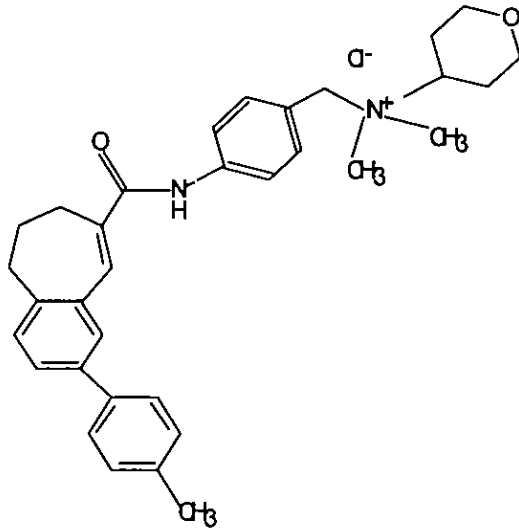
Además como una sustancia activa anti-retrovirus empleada en la presente invención, la preferida es una que tenga un mecanismo de acción diferente, a partir de un compuesto representado por la fórmula (I), tal como el antagonista CCR5, inhibidor tipo nucleósido de transcriptasa inversa, inhibidor tipo nucleósido de transcriptasa inversa, e inhibidor de proteasa.

Además una sustancia activa anti-retrovirus empleada en la presente invención significa, no limitada a ello, cualquier sustancia que pueda ser evaluada como poseedora de actividad anti-retrovirus para éste ensayo. Por ejemplo una sustancia activa anti-virus de inmunodeficiencia humana puede ser determinada por un ensayo MTT como el descrito en referencia al ejemplo 2 en la presente especificación. La sustancia activa anti-virus de inmunodeficiencia humana especialmente preferida tiene un valor EC_{50} de 10 o menos $\mu\text{mol/mL}$ por el método de ensayo MTT.

Sustancias activas anti-retrovirus preferibles están descritas concretamente como sigue, las cuales no son limitantes de esas sustancias.

Un ejemplo de antagonista CCR5 es TAK-779.

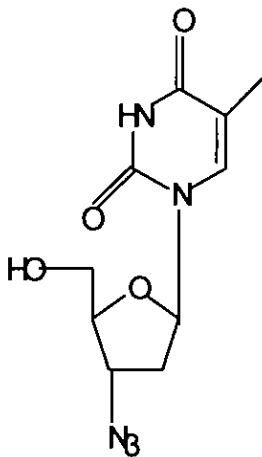
TAK-779, se representa por la fórmula:



Y divulgado en WO99/33976.

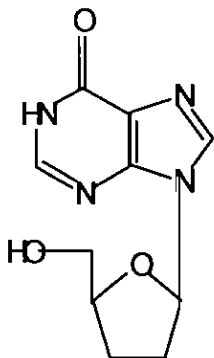
Un ejemplo de inhibidor tipo nucleósido de transcriptasa inversa es: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitavina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir, tenofovir disoproxil y similares.

La zidovudina es representada por la fórmula:



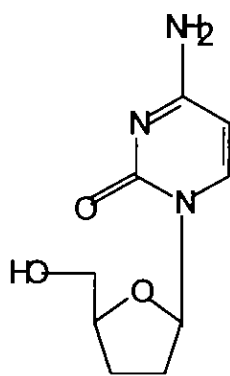
Su nombre químico es 3'-azido-3'-deoxicimidina La zidovudina puede ser preparada y usada por el método descrito en US4,724,232.

La didanosina es representada por la fórmula:



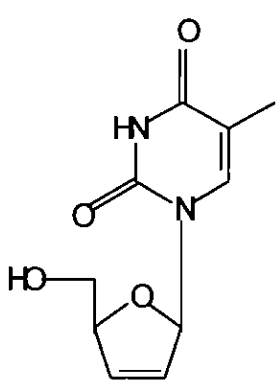
Su nombre químico es 2'3'-dideoxiinosina La didanodina está divulgada en US4,861,759 y WO87/01283.

La zalcitabina es representada por la fórmula:



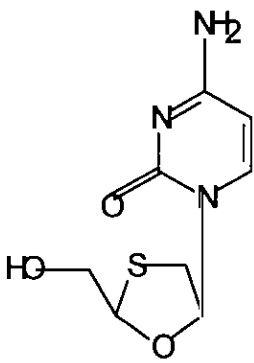
Su nombre químico es 2'3'-dideoxicitidina. La zalcitabina está divulgada en US4,879,277 y WO87/01283

La estavudina es representada por la fórmula:



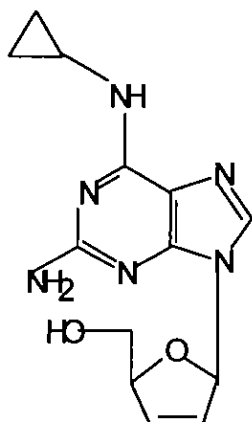
La estavudina está divulgada en EP398230.

La lamivudina es representada por la fórmula:



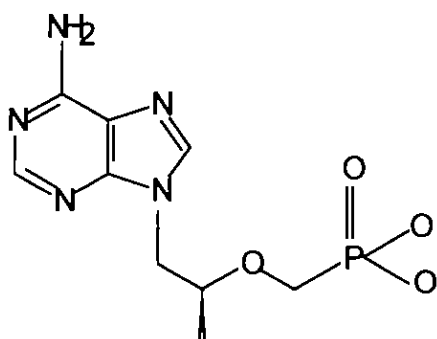
Su nombre químico es (-)-2'3'-dideoxy-3'-tiacitidina. La lamivudina está divulgada en EPO, 382,526.

El abacavir es representado por la fórmula.



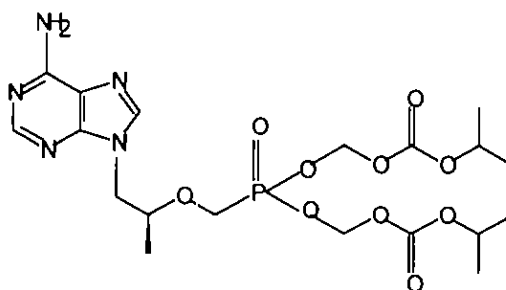
El abacavir está siendo desarrollado como su sulfato. En la presente invención el abacavir puede ser utilizado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos y preferiblemente sales del ácido sulfúrico. El abacavir está divulgado en EP 434450.

El Tenofovir es representado por la fórmula:



Su nombre químico es (R)-9-(2-íofonilmetoxipropil)adenina. El tenofovir está divulgado en US5,733,788 y WO94/03467.

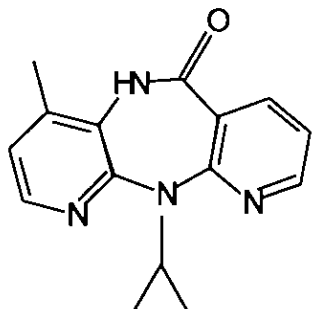
El Tenofovir disoproxil está representado por la fórmula:



Su nombre químico es (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metiletoxi]metil]fosfónico bis (isopropoxycarboniloximetil) éster. El tenofovir disoproxil está siendo desarrollado como su sal de el ácido fumárico. En la presente invención el tenofovir disoproxil puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, preferiblemente la sal del ácido fumárico. El tenofovir está divulgado en US5,922,695,

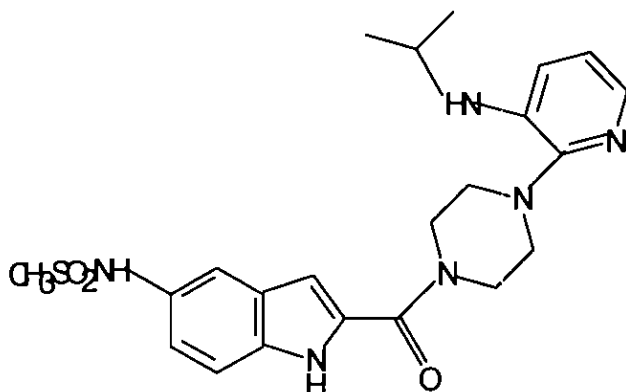
Ejemplos de inhibidores tipo no-nucleósidos de transcriptasa inversa son: nevirapina, delvirdina, emivirina, lovirida, efavirenz, trovirdina, capravirina, TIBO, talviralina, UC781, y similares.

La nevirapina es representada por la fórmula.



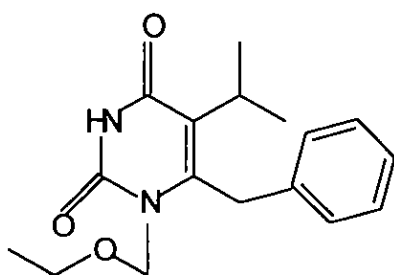
La nevirapina está divulgada en EP429987

La delavirdina está representada por la fórmula:



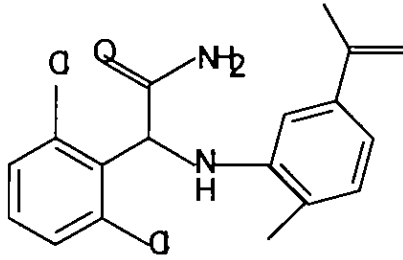
Su nombre químico es: 1-[5-metanosulfonamidaindolil-2-carbonil]-4-[3-(1-metiletilamino)-2-piridil]piperadina. La delavirdina es usada como un inhibidor tipo no-nucleósido de la transcriptasa inversa, llamado "RESCRIPTOR" vendido por Upjohn. En la presente invención la delavirdina puede ser usada como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos y preferiblemente la sal del ácido metanosulfónico.

La emivirina es representada por la fórmula



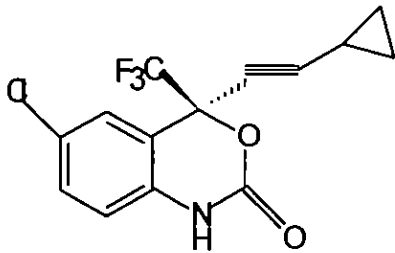
Su nombre químico es 6-bencil-1-(etoximetil)-5-isopropiluracil. La emivirina está divulgada en EP420763.

La lovirida está representada por la fórmula:



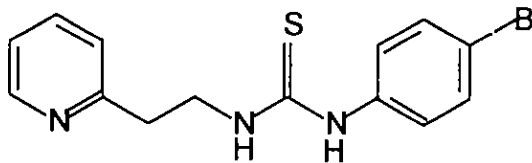
Su nombre químico es (±)-α-[(2-acetil-5-metilfenil)amino]-2,6-diclorobencenacetamida. La lomevix está divulgada en EPO, 538,301

El efavirenz está representado por la fórmula:



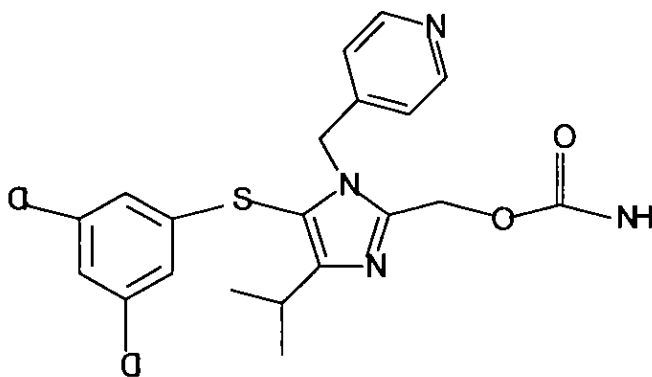
Su nombre químico es (S)-(-)-6-cloro-4-(cloropropilénil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. El efavirenz está divulgado en WO94/03440 y EP582455.

La trovirdina es representada por la fórmula:



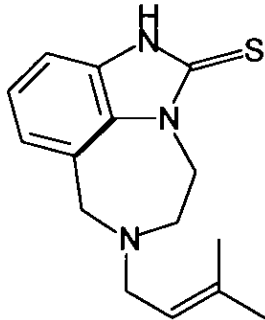
Su nombre químico es 1-(5-bromo-2-piridil)-3-[2-(2-piridil)etil]-2-tiourea. En la presente invención la trovirdina puede ser usada como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos , y preferiblemente la sal del ácido clorhídrico. La trovirdina está divulgada en WO93/03022

La capravirina es representada por la fórmula:



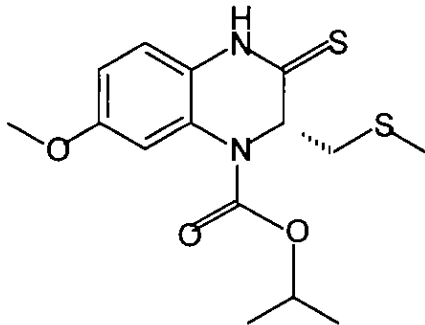
Su nombre químico es 5-[(3,5-diclorofenil)tio]-4-(1-metiletil)-1-(4-piridinilmetil)1H-imidazol-2-metanol carbamato. En la presente invención la capravirina puede ser usada como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, y preferiblemente la sal del ácido clorhídrico. La capravirina está divulgada en WO96/10019.

El TIBO es representado por la fórmula.



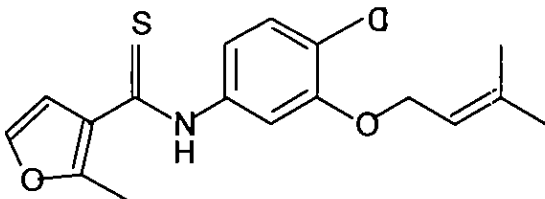
Su nombre químico es: (+)-S-4.5.6 7-tetrahidro-S-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo(4,5,1-jk)(1,4)benzodiazepin-2(1H)-tione. El TIBO es divulgado en EP384522.

La talviralina (HBY097) está representada por la fórmula:



La talviralina (HBY097) está divulgada en EP509398

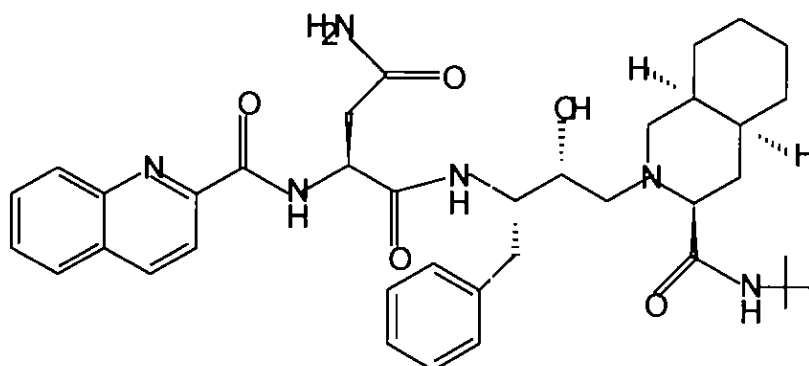
El UC781 es representado por la fórmula:



El UC781 está divulgado en WO97/19940.

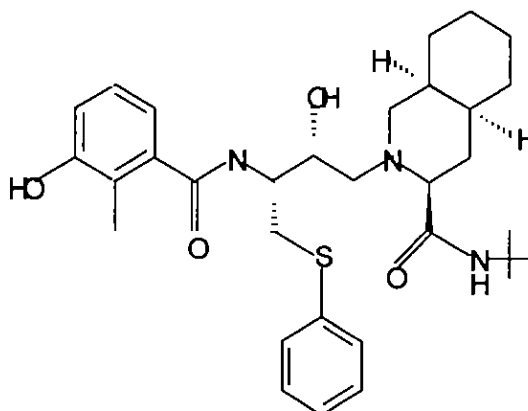
Ejemplos de inhibidor de proteasa VIH son saquinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, KNI-272 lopinavir, VX-478, VB-19026, BILA-2011-BS, A-77003, A-80907, DMP-323, XM-450 y similares

El Saquinavir es representado por la fórmula:



Su nombre químico es N-terbutil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-{[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino}butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida. La sal del ácido metanosulfónico de saquinavir $C_{30}H_{50}N_6O_5 \cdot CH_4O_3S$ (peso molecular 766.96) es vendido por Roche como el inhibidor de proteasa VIH llamado "INVIRASW" para administración oral. En la presente invención el saquinavir puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, y preferiblemente la sal del ácido metanosulfónico. El saquinavir está divulgado en US5,196,438

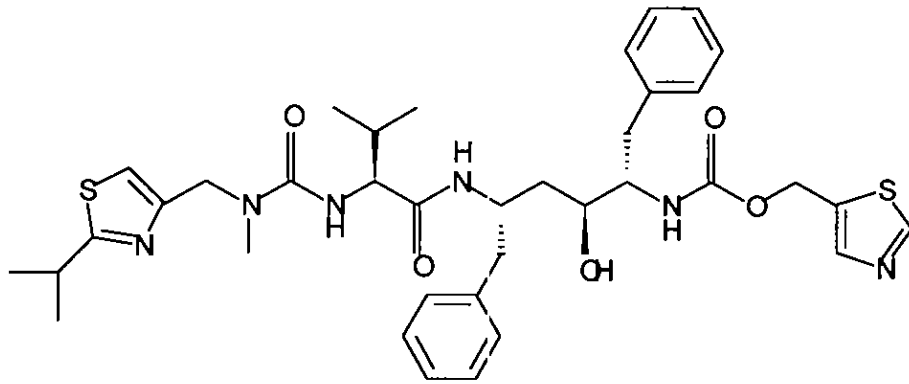
El nelfinavir está representado por la fórmula



Su nombre químico es [3S-[2(2S*,3S*),3 α ,4 α ,8 α]]-N-(1,1-dimetiletil)-decahidro-2-[2-hidroxi-3-[3-hidroxi-2-metilbenzoil]amino]-4-(feniltio)butil]-3-isoquinolinacarboxamida. La sal del ácido metanosulfónico del nelfinavir (peso molecular 663.90) es vendida por Agron como el inhibidor de proteasa VIH llamado "VIRACEPT" par administración oral. En la presente invención el nelfinavir puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, y preferiblemente la sal del ácido metanosulfónico

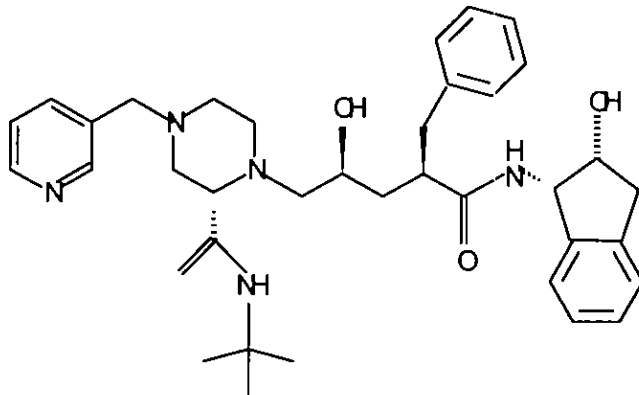
El nelfinavir es divulgado en WO09843 y US5,484,926

El ritonavir está representado por la fórmula



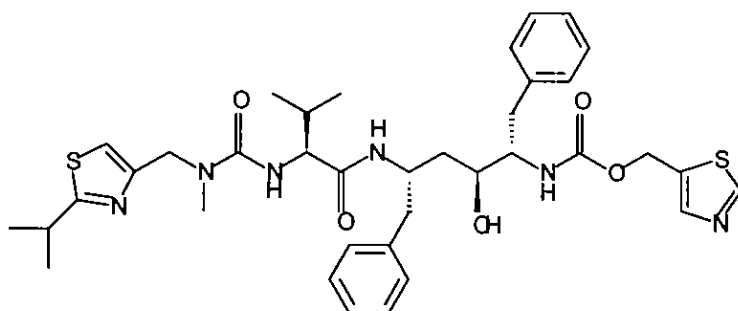
Su nombre químico es [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,10-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecano-13-hidroxi y 5-tiazolilmetil éster (fórmula química $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ peso molecular 720 95.. La sal del ácido cítrico del ritonavir es vendida por Abbott como el inhibidor de proteasa VIH llamado "NORVIR" para administración oral. En la presente invención el ritonavir puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, y preferiblemente la sal del ácido cítrico. El ritonavir es sintetizado por el método divulgado en WO94/14436.

El indinavir está representado por la fórmula



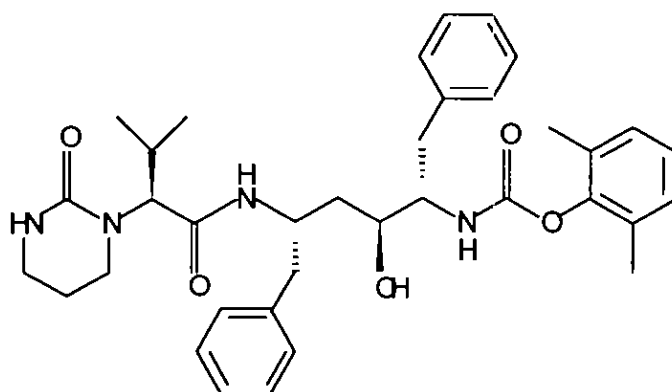
Su nombre químico es [1(1S,2R),5(s)]-2,3,5-trideoxi-N-(2,3-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-5-[2-[[[(1,1-dimetietil)amino]carbonil]-4-(3-piridinilmetil)-1-piperadinil]-2-(fenilmetil)-D-entropentonamida. La sal del ácido sulfúrico de el indinavir ($C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$, peso molecular 711.88) es vendida por Merck como el inhibidor de proteasa VIH llamado "CRIVAN" para administración oral. En la presente invención el ritonavir(indinavir?) puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, y preferiblemente la sal del ácido sulfúrico. El indinavir está divulgado en EP541168 y US5,413,999.

KNI-272- es representado por la fórmula.



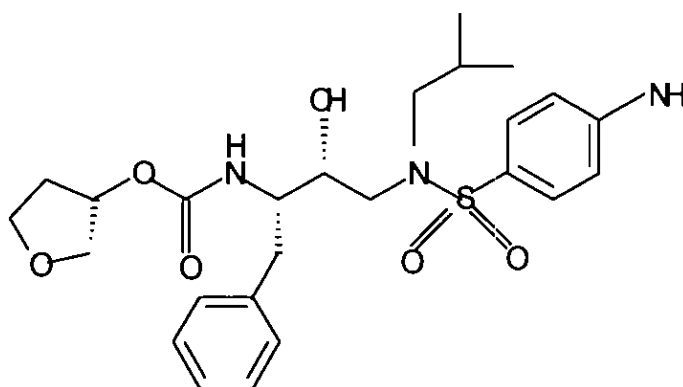
Su nombre químico es (R) -N-ter-2,3,5-butil-3- [(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(R)-2-(5-isoquinoliloxiacetil)amino-3-metil-tiopropanol]amino-4-fenil-butanol]-1,3-tiazolidina-4-carboxamida. En la presente invención el KNI-272 puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos- El KNI-272 está divulgado en EP574135.

El lopinavir (ABT-378) es representado por la fórmula:



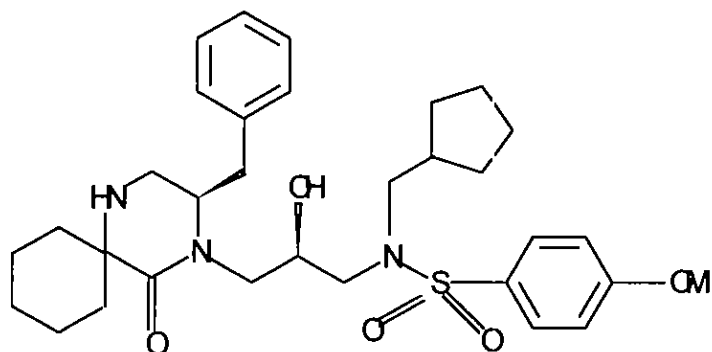
En la presente invención el lopinavir puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos El lopinavir está divulgado en WO97/21685.

El VX-478 es representado por la fórmula:



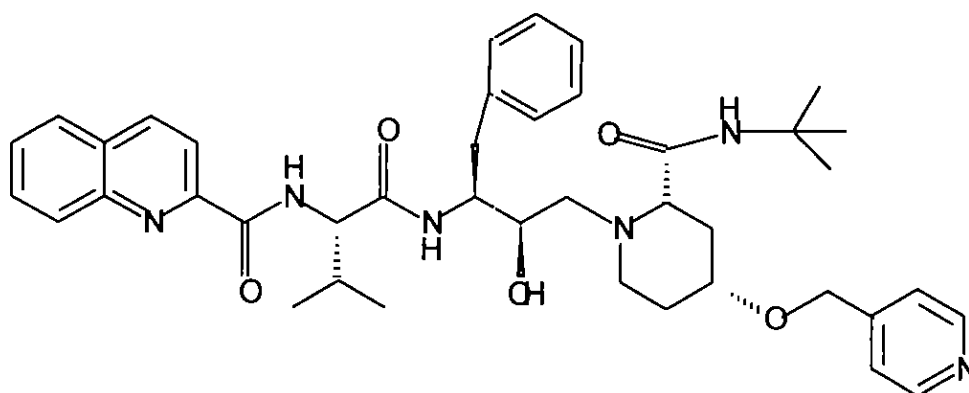
Este está divulgado en WO94/05639. En la presente invención el VX-478 puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos.

El VB-19026 es representado por la fórmula:



El VB-19026 está divulgado en WO97/27180

El BILA-2011-BS es representado por la fórmula

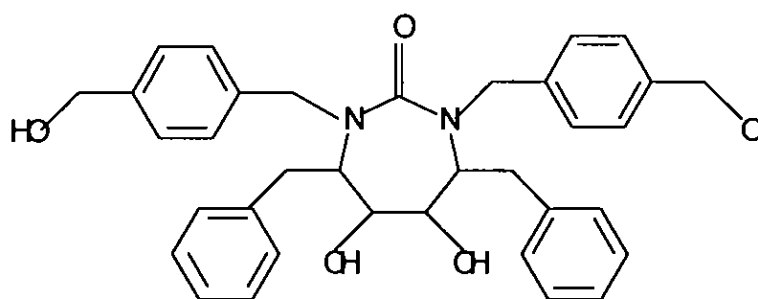


Este es divulgado en EP560268

El A-77003 es (2S, 3R, 4S, 5S)-2,5-di (N-(N-metil)-N-(2-piridil)metil)amino)-carbonilvalinilamino)-3,4-dihidroxi-1,6-difenilhexano. En la presente invención el A-77003 puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos. A-77003 está divulgado en US5, 142,056

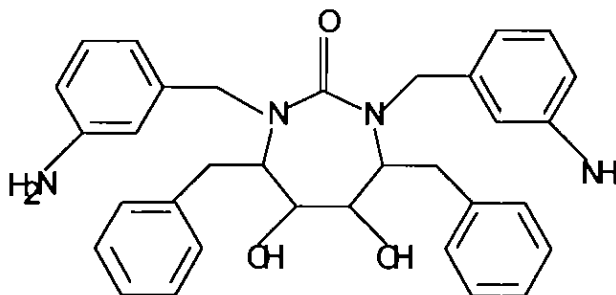
El A-80987 es (2S, 3R, 5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metoxycarbonil)valinil)amino)-5-(N-(3-piridinil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano. En la presente invención el A-80987 puede ser usado como una sal farmacéuticamente aceptable, principalmente sales de varios ácidos, El A-80987 está divulgado en US5,354,866.

El DMP-323 es representado por la fórmula:



Este está divulgado en WO93/07128.

El XM-450 es representado por la siguiente fórmula



Este está divulgado en WO93/07128.

Entre los compuestos descritos anteriormente, son preferibles especialmente: zidovudina, lamivudina, estavudina, nevirapina, capravirina y nelfinavir.

Estas sustancias activas anti-retrovirus, exhiben un efecto sinérgico de la actividad anti-retrovirus, especialmente de la actividad anti-VIH, en combinación con un compuesto representado por la fórmula (I).

Retrovirus significa un virus que tiene transcriptasa inversa, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (e.g., VIH-1, VIH-2), virus de leucemia en células T humanas (e.g., HTLV-I, HTLV-II), virus de inmunodeficiencia felina (e.g., FIV), virus de inmunodeficiencia en simios (e.g., SIV), y similares.

Estos virus tienen transcriptasa inversa, integrasa y proteasa, cada una de sus transcriptasas inversas, integrasas, y proteasas tienen alta homología, porque sus funciones son las mismas.

Por lo tanto, las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden inhibir la producción de varios retrovirus, por tratamiento o prevención de la infección del retro-virus.

Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) puede inhibir la integrasa no sólo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sino también de otros retro-virus.

Las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden efectivamente, tratar o prevenir la infección por retro-virus, porque las composiciones exhiben el efecto sinérgico, al compararlas con una administración individual de cada sustancia activa anti-retrovirus.

El efecto anti-retrovirus se puede obtener totalmente, por incluso una dosis mas pequeña, de cada sustancia activa anti-retrovirus en la composición, que con cada dosis individual concreta, sin efectos secundarios tales como toxicidad, gracias a sus efectos sinérgicos como se muestra en los ejemplos mencionados abajo.

Adicionalmente, la misma cantidad de cada sustancia activa anti-retrovirus de la composición como cada dosis individual, puede prevenir excelentemente la producción de resistencia del retrovirus a la medicina, permitiendo tratamiento poderoso y útil

Como se mencionó anteriormente, las composiciones anti-retrovirus de la presente invención son composiciones farmacéuticas muy útiles para la infección por retro-virus, especialmente como agente de tratamiento y agente de prevención del SIDA.

Adicionalmente, es conocido que los síntomas no aparecen inmediatamente, después de la infección en la etapa latente. Las composiciones anti-retrovirus de la presente

invención son útiles como un agente para prevenir la aparente infección del retrovirus en un paciente latente.

La presente invención tiene una característica en el efecto sinérgico obtenido combinando un compuesto representado por la fórmula (I). $A-C(=O)-CH(OH)-B$, en la que A y B son como se describió anteriormente, y uno o más diferentes tipos de sustancias activas anti-VIH.

Por lo tanto, cada ingrediente activo puede ser suministrado como una sola preparación que los contiene, o administrados simultáneamente como cada preparación separada. Además un efecto sinérgico similar se puede obtener por administración de cada ingrediente activo de manera separada y sucesiva en un intervalo adecuado sin reducir el efecto sinérgico.

Como ejemplos de infecciones por retro-virus las cuales pueden ser tratadas por una composición anti-retrovirus de la presente invención, están incluidas la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (e.g., SIDA), infección por el virus de la leucemia en las células T humanas (leucemia en células T humanas), y similares. Además, como ejemplos contra retro-virus en animales, están incluidas la infección por el virus de inmunodeficiencia felina (e.g., SIDA-felino), infección por el virus de la inmunodeficiencia en simios (e.g., SIDA-símico), y similares.

En adición, las composiciones anti-retrovirus de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención no solamente de la infección por el retro-virus (e.g., SIDA), sino también de los síntomas involucrados con la infección por el retrovirus, (e.g., referente a síntomas clínicos tales como los del SIDA-respecto del complejo (ARC), y linfadenopatía persistente generalizada (PGL), SIDA-respecto de las neuropatías tales como esclerosis múltiple). Además, como los del SIDA-respecto de complejos involucrados están el sarcoma de Kaposi, neumocitis, neumonía Carinii, VIH-encefalopatía, esofagitis Candida, y similares.

Adicionalmente, las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden ser usadas para el tratamiento asintomático de la infección, infección incipiente o enfermedad causada o sobrevenida por el retrovirus.

Las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden ser administradas oral o parenteralmente. Para administración oral, la composición anti-retrovirus de la presente invención puede ser usada en cualquier forma de formulación usual, por ejemplo, formulaciones sólidas tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, soluciones, jarabes, formulaciones bucales o sublinguales. Para administración parenteral, las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden ser usadas en cualquiera de las formas de las formulaciones usuales, por ejemplo, inyecciones para administración intramuscular, supositorios, absorbentes percutáneos, inhaladores. Es preferible la administración oral.

Las composiciones anti-retrovirus de la presente invención pueden ser preparadas por la combinación adecuada de una cantidad del ingrediente activo y varios aditivos farmacéuticos, tales como excipientes, empastadores, humectantes, desintegrantes,

lubricantes y atenuantes, los cuales son adecuados para la administración final de la formulación. En el caso de inyecciones, la formulación es preparada por esterilización con un vehículo adecuado.

Concretamente, como excipientes están incluidos: lactosa, sacarosa, dextrosa, almidón, carbonato de calcio, celulosa cristalizada, y los similares; como empastadores están incluidos, metilcelulosa, carbiximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona y los similares; como desintegrantes están incluidos: carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, alginato de sodio, agar, laurilo de sodio, sulfato de sodio, y similares, como lubricantes están incluidos talco, estearato de magnesio, macrogol, y los similares. Como bases de supositorios pueden ser usadas: manteca de cacao, macrogol, metilcelulosa y los similares. Adicionalmente, cuando son preparadas soluciones o emulsiones, inyecciones suspensibles, pueden ser adicionados convenientemente adyuvantes para rompimiento, suspensión, emulsificadores, estabilizadores, preservativos, agentes homotónicos y similares los cuales son usualmente utilizados, y en el caso de administración oral se puede adicionar un corrector, sabor y similares.

El ingrediente activo de las composiciones anti-retrovirus de la presente invención puede estar formado del compuesto representado por la fórmula (I) y una o mas de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.

En una sola administración el compuesto representado por la fórmula (I) u otra sustancia activa anti-retrovirus, la dosificación diaria de cada ingrediente puede estar entre 0.05 – 3000mg, preferiblemente 0-1-1000mg, para administración oral, y entre 0.01-1000mg, preferiblemente 0.05-500mg para administración parenteral. Las dosificaciones anteriormente mencionadas pueden ser determinadas midiendo el número de células CD4 positivas y la cantidad de RNA del virus en sangre (o plasma sanguíneo) después de la administración. Y la dosificación se puede establecer según la respuesta del paciente a dicho tratamiento.

Cuando las composiciones anti-retrovirus de la presente invención, son administradas, es deseable establecer la cantidad de cada ingrediente activo según la edad, peso corporal, condiciones del paciente y la vía de administración.

La composición puede ser preparada por combinación adecuada de las sustancias activas anti-retrovirus mencionadas anteriormente, cada dosis es aproximadamente 0.1. a 1 al doble de aquella para una sola administración. Por lo tanto, en la administración de las composiciones de anti-retrovirus de la presente invención que contienen el compuesto representado por la fórmula (I) y otras sustancias activas anti-retrovirus, la dosis diaria de cada ingrediente activo puede estar entre 0.005-3000mg, preferiblemente 0.01 – 1000mg para administración oral, y entre 0.001-1000mg, preferiblemente 0.005-500mg para administración parenteral.

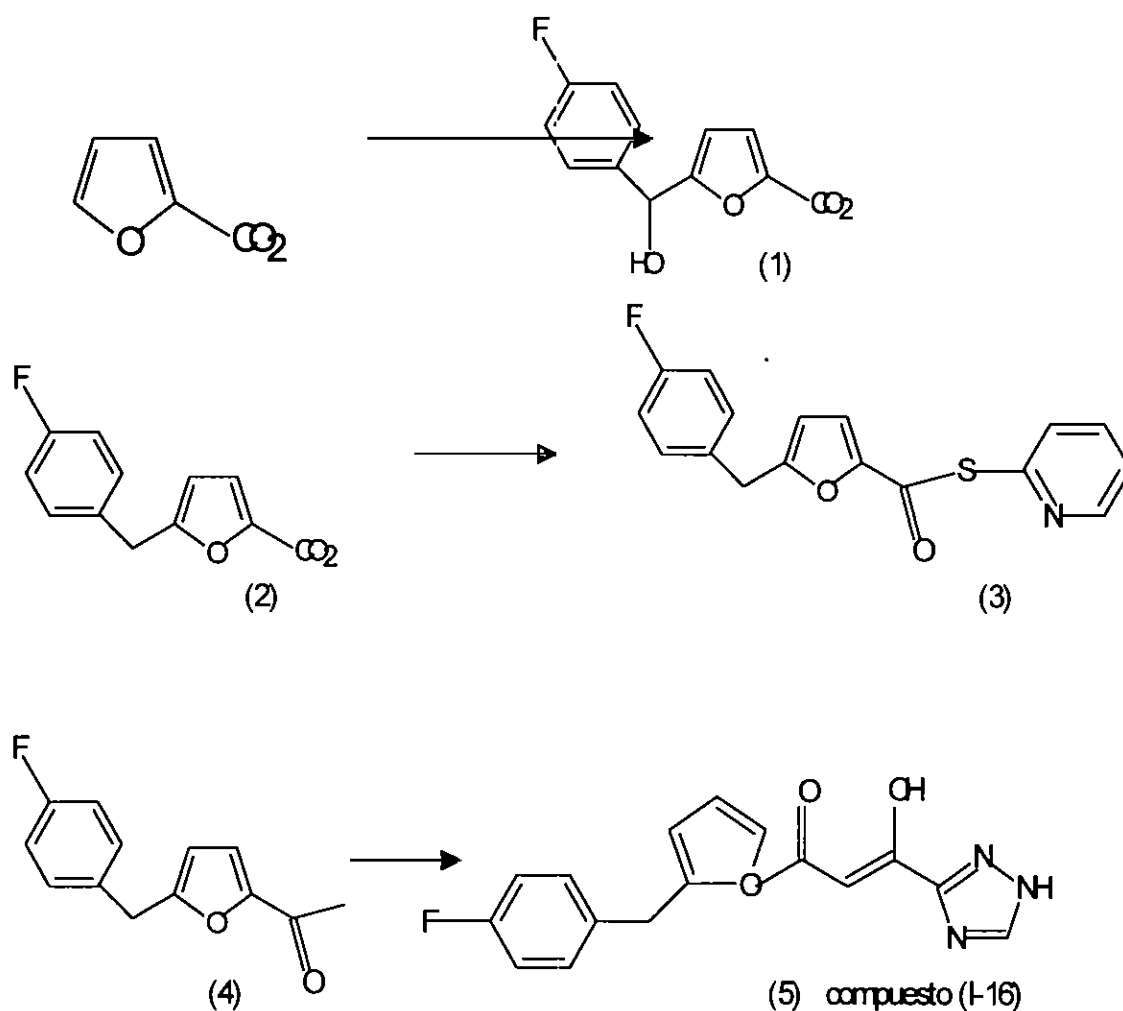
Además, cuando cada sustancia activa es administrada simultáneamente o continuamente como formulación separada, ellas pueden ser formuladas y administradas en formas similares a las descritas anteriormente.

Ejemplos

Los ejemplos de referencia, tales como ejemplos del compuesto sintético representado por la fórmula (I) y la actividad de anti-virus de inmunodeficiencia humana, y los ejemplos que están descritos abajo son para explicar en detalle la presente invención, los cuales no limitan el alcance de la misma.

Un compuesto representado por la fórmula (I) se sintetizó por el método descrito en PCT/JP99/07101

Ejemplo 1 de síntesis: 1-[5-(4-fluorobencil) furan -2-il)-3-hidroxi-3-(1H -1,2,4-triazol-3-il)propenona, compuesto (I-16)



(1) Se hicieron reaccionar ácido-2-furancarboxílico (5.6 g, 50mmol) con 4-fluorobenzaldeido (6.8g, 55mmol) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1979, 5, p.469. después en el post-tratamiento, los cristales crudos se lavaron con isopropil eter para obtener ácido 5[[1-4(fluorofenil)-1-hidroxi]metil]furano-2-carboxílico (81g, 69% de rendimiento)

p f : 139-140 °C

RMN (CDCl_3) δ : 5.88(1H, s), 6.28(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.07(2H, t, $J=8.7$), 7.25(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.39-7.44(2H, m)

(2) El compuesto anteriormente mencionado (4.72g, 20 mmol), fue reducido con trimetilclorosilano (10.8g, 100mmol) y yoduro de sodio (15g, 100 mmol) de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron 1995, 51, p 11043 para obtener ácido 5-(4-fluorobencil)-furan-2- carboxílico (3.52g, 80% de rendimiento) como un cristal.

RMN ($d_6\text{DMSO}$) δ : 4.05(2H, s), 6.31(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.12-7.18(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 12.9(1H, brs).

(3) El compuesto anteriormente mencionado (3.52g, 16mmol) se hizo reaccionar con dipiridildisulfuro (4.2g, 19.2 mmol) y trifenilfosfina (5.04g, 19.2mmol) de acuerdo con el método descrito en Bull. Chem. Soc. Japan., 1974, 47, p 1777, para obtener 5-(4-fluorobencil) furan-2-acido carboxílico -2-piridilio ester (3.7g, rendimiento 77%)

p f. 88-89 °C

RMN (CDCl_3) δ : 4.04(2H, s), 6.15(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.22-7.26(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.70-7.79(2H, m), 8.63-8.66(1H, m).

(4) El compuesto anteriormente mencionado(3.7g, 12.4mmol) se hizo reaccionar con solución de bromuro de metil magnesio en THF (1M, 14 mL) de acuerdo con el método descrito en Bull. Chem. Soc. Japan. 1974, 47, p 1777 para obtener 2-acetil—5-(4-fluorobencil) furano (2.7g) como un aceite.

RMN (CDCl_3) δ : 2.43(3H, s), 4.01(2H, s), 6.10(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.01(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.18-7.23(2H, m)

(5) Una solución del compuesto anteriormente mencionado (1.31g, 6 mmol) en THF (18 mL) se enfrió y la mezcla de reacción se agregó gota a gota a una solución 1M de bistrimetilsililamida de litio en THF (7.8 mL, 7.8 mmol) y se mantuvo a 70-65°C. Posteriormente la mezcla de reacción fue gradualmente enfriada hasta -10 °C y enfriada aun mas hasta -70 °C, luego se agregó gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1-tritil 1H-1,2,4-triazol-3-ácido carboxílico-etil éster (299g, 7.8 mmol) en THF (30 mL) La mezcla de reacción se llevó gradualmente a la temperatura ambiente y se agitó por 1.5 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de cloruro de amonio en exceso, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó. El solvente se removió y al residuo se agregaron: dioxano (75 mL) y HCl 1mol/dm³ (20 mL), la mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C por 0.5 horas. Posteriormente el dioxano se removió a presión reducida y el residuo fue repartido entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó. El solvente fue removido y el residuo se disolvió en éter. La solución etérea se extrajo con NaOH 1 mol/dm³ (6 mL), tres veces. El extracto alcalino se lavó dos veces con éter, se neutralizó con HCl 1 mol/dm³ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, con salmuera y se secó. El solvente se eliminó y los cristales crudos obtenidos se lavaron con pequeñas cantidades de acetato de

etilo, recristalizado desde acetato de etilo para obtener el compuesto título (1.15g, rendimiento del 61%)

p.f. : 183-185 °C

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34, H, 3.86; N, 13.41, F, 6.06. Encontrado. C, 61.22, H, 3.72, N, 13.41; F, 6.03.

RMN (d_6 - DMSO) δ 4.15 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.17 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.3-7.37 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.70 (1H, brs).

Ejemplos 2 –51 de síntesis:

Los compuestos (I-1) a (I-15), (I-17) a (I-51), fueron sintetizados de manera similar a la descrita anteriormente. Los datos físicos están descritos abajo

Compuesto (I-1)

p.f. : 203-206 °C (solvente para la recristalización: acetato de etilo).

Análisis calculado para: $C_{15}H_{12}FN_5O_2$: C, 57.51, H, 3.86; N, 22.35; F, 6.06. Encontrado: C, 57.10; H, 3.89. N, 22.23; F, 5.79.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.39 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.17-7.41 (4H, m), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.76 (1H, s), 14.3 (1H, brs)

Compuesto (I-2)

p.f. : 187-191 °C (solvente para recristalización : acetato de etilo)

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86, N, 13.41; F, 6.06. Encontrado. C, 61.08, H, 3.87; N, 13.72, F, 6.08.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 3.81 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.14 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.75 (1H, brs).

Compuesto (I-3)

p.f. 121-123 °C (solvente para recristalización: éter)

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}FN_4O_3$: C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83, F, 6.04. Encontrado C, 57.25; H, 3.58; N, 17.53; F, 5.81

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.16 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.18 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=3.6$ Hz).

Compuesto (I-4)

p.f. : 144 –147 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo)

Análisis calculado para: $C_{15}H_{11}N_3O_3 \cdot 0.3H_2O$: C, 56.52; H, 3.67; N, 13.18, S, 10.06. Encontrado: C, 56.85; H, 3.71; N, 13.56; S, 9.48.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 6.97 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.30-7.44 (5H, m), 7.65 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.74 (1H, brs).

Compuesto (I-5)

p.f. 207-210 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo)

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_5S \cdot 1.2H_2O$: C, 49.10; H, 3.68; N, 11.45; S, 8.74.

Encontrado: C, 48.84; H, 3.68; N, 11.67; S, 9.05

RMN (d_6 -DMSO) δ : 7.02(1H, s), 7.62-7.86(5H, m), 8.02-8.98(2H, m), 8.82(1H, brs),

Compuesto (I-6)

p.f.: 72-73 °C (solvente para recristalización: éter)

Análisis calculado para $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot 0.25H_2O$: C, 58.75; H, 5.88; N, 15.81. encontrado: C, 58.10; H, 5.65; N, 15.81.

RMN ($CDCl_3$) δ : 0.96(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.74(2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.25(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.12(1H, s), 7.29(1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.44(1H, s)

Compuesto (I-7)

p.f.: 185-187 °C (solvente para cristalización: acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_2 \cdot S \cdot 0.3H_2O$: C, 57.41; H, 3.79; N, 12.55; F, 5.68; S, 9.58. Encontrado: C, 57.58; H, 3.82; N, 12.77; F, 5.49; S, 9.31.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 4.25(2H, s), 7.04-7.40(6H, m), 7.98(1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.77(1H, brs), 13.8(1H, brs).

Compuesto (I-8)

p.f.: 124-125 °C (solvente para recristalización: éter-hexano)

Análisis calculado para $C_{12}H_{14}N_4O_3$: C, 54.96; H, 5.38; N, 21.36. Encontrado: C, 55.21; H, 5.43; N, 21.09.

RMN ($CDCl_3$) δ : 0.95(3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.37-1.45(2H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.30(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.23(1H, s), 7.39(1H, d, $J=3.6$ Hz)

Compuesto (I-9)

p.f. 176-179 °C (solvente para recristalización: acetato etilo).

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06. Encontrado: C, 61.19; H, 3.81; N, 13.52; F, 6.19.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 4.03(2H, s), 6.62(1H, d, $J=0.9$ Hz), 6.90(1H, s), 7.15(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.29-7.34(2H, m), 8.60(1H, d, $J=0.9$ Hz), 8.67(1H, brs).

Compuesto (I-10)

p.f.: 180-183 °C

Análisis calculado para $C_{16}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2H_2O$: C, 60.83; H, 4.28; N, 17.74; F, 6.01. Encontrado: C, 60.61; H, 4.24; N, 17.61; F, 5.82

RMN (d_6 -DMSO) δ : 3.97(2H, s), 6.04(1H, s), 6.89(1H, s), 7.01-7.18(6H, m), 8.72(1H, brs).

Compuesto (I-11)

p.f.: 172-174 °C (solvente para recristalización: éter).

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}FN_4O_3$: C, 57.33, H, 3.53; N, 17.86; F, 6.05. Encontrado: C, 57.05; H, 3.61, N, 17.74; F, 5.82.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.24 (2H, s), 6.70(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.09(1H, s), 7.10-7.17(2H, m), 7.32-7.37(2H, m), 8.04(1H, d, $J=1.8$ Hz).

Compuesto (I-12)

p.f.: 221-223 °C (solvente para recristalización: éter).

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41, F, 6.06. Encontrado: C, 61.04; H, 3.98; N, 13.28, F, 5.87.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.23(2H, s), 6.65(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.03(1H, s), 7.10-7.16(2H, m), 7.31-7.36(2H, m), 7.97(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.74(1H, brs), 14.7(1H, brs).

Compuesto (I-13)

p.f.: 217-220 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FN_3O_3$: C, 61.34; H, 3.86, N, 13.41, F, 6.06. Encontrado: C, 61.19; H, 4.04; N, 13.16; F, 5.90.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.02(2H, s), 6.93(1H, s), 7.09(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.56(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.80(1H, s).

Compuesto (I-14)

p.f.: 195-197 °C (solvente para recristalización: éter).

Análisis calculado para $C_{14}H_{11}FN_6O_2$: C, 53.50; H, 3.53, N, 26.74, F, 6.04. Encontrado: C, 53.65; H, 3.53, N, 26.71, F, 5.92.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.79(2H, s), 7.12-7.26(5H, m), 7.47(1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.74(1H, d, $J=2.1$ Hz).

Compuesto (I-15)

p.f.: 189-191 °C

Análisis calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_3 \cdot 0.2C_4H_8O_2$: C, 60.38, H, 5.01; N, 14.98; F, 5.04; encontrado: C, 60.53; H, 4.79; N, 14.71; F, 5.05.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 3.20(3H, s), 5.20(2H, s), 6.68(1H, s), 6.88(1H, s), 7.02-7.25(2H, m), 7.32-7.42(2H, m), 8.05(1H, brs), 8.75(1H, brs).

Compuesto (I-17)

p.f.: 210-211 °C (solvente para recristalización: cloroformo)

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}FN_4O_2$: C, 64.40; H, 5.40; N, 15.81, F, 5.36. Encontrado: C, 64.28; H, 5.37, N, 15.61, F, 5.23.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 0.81(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.60-1.82(2H, m), 3.68-3.96(2H, m), 4.05(2H, s), 6.57(1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.80-7.36(4H, m), 7.91(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.57(1H, brs).

Compuesto (I-18)

p f. 166-168 °C (solvente para recristalización : acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_4O_2$: C, 65.71; H, 4.32; N, 13.33; F, 9.04. Encontrado: C, 65.82; H, 4.33; N, 13.03; F, 8.78

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.03(2H, s), 5.10(2H, s), 6.65 (1H, s), 6.84(1H, s), 7.00-7.40(8H, m), 8.04(1H, s), 8.58 (1H, brs).

Compuesto (I-19)

p f. 210-213 °C (solvente para recristalización : hexano - acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{18}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2 H_2O \cdot 0.2 C_2OH_6 O$: C, 60.59; H, 4.53; N, 17.23, F, 5.84 Encontrado C, 60.62; H, 4.45; N, 16.95; F, 5.69.

RMN (d_6 - DMSO) δ 4.07(2H, s), 6.59(1H, s), 6.87 (1H, s), 7.02-7.11(2H, m), 7.16-7.30(2H, m), 7.83(1H, s), 8.70(1H, brs), 11.5(1H, s), 14.6(1H, brs).

Compuesto (I-20)

p.f. 150-153 °C (solvente para recristalización : éter).

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}FN_4O_3$: C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83; F, 6.04 Encontrado: C, 57.29; H, 3.72; N, 17.74; F, 5.84

RMN ($CDCl_3$) δ : 4.40(2H, s), 6.75(1H, d, J=2.1Hz), 6.99(2H, t, J=8.7Hz), 7.01(1H, s), 7.24-7.29(2H, m), 7.39(1H, d, J=2.1Hz).

Compuesto (I-21)

p f 178-181 °C (solvente para recristalización. éter)

Análisis calculado para $C_{22}H_{19}FN_5O_4S$: C, 58.79; H, 4.26; N, 15.58; S, 7.13. Encontrado: C, 59.24; H, 4.37; N, 15.75; S, 6.61

RMN (d_6 - DMSO) δ 2.81-2.98(4H, m), 7.11- 7.30(7H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.80-7.86(1H, m), 8.07-7.10 (2H, m), 8.64(1H, d, J=2.4Hz).

Compuesto (I-22)

p.f.: 228-230 °C (solvente para recristalización éter)

Análisis calculado para $C_{16}H_{15}N_5O_2 \cdot 0.16 C_2H_4O_2$: C, 61.46; H, 4.94; N, 21.96. Encontrado : C, 61.74; H, 4.88; N, 21.67.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 2.84-3.02(4H, m), 6.74(1H, m), 7.04(1H, s), 7.17-7.32(5H, m), 7.96(1H, m), 11.6(1H, brs)

Compuesto (I-23)

p f. 215-218 °C (solvente para recristalización: cloroformo)

Análisis calculado para $C_{19}H_{16}N_4O_4$: C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38. Encontrado: C, 62.29; H, 4.69; N, 15.11

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.19(2H, s), 6.25(1H, d, J=16.5Hz), 6.90(1H, s), 7.30-7.43(5H, m), 7.72(1H, s), 8.12-8.22(2H, m), 8.62(1H, brs).

Compuesto (I-24)

p.f.: 226-228°C (solvente para recristalización: hexano- acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{19}H_{16}N_4O_4 \cdot 1 C_4H_8O_2$: C, 62.44, H, 4.54, N, 15.01 encontrado: C, 62.06, H, 4.61; N, 14.82

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.19(2H, s), 6.25(1H, d, J=16.2 Hz), 6.90(1H, s), 7.28-7.44(5H, m), 7.72(1H, s), 8.12-8.20(2H, m), 8.63 (1H, brs)

Compuesto (I-25)

p.f.: 144-147 °C (solvente para recristalización acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{16}H_{12} FN_3 O_3 \cdot 0.1 H_2O$: C, 60.99; H, 3.90, N, 13.34; F, 6.03. encontrado C, 61.01 H, 4.07, N, 13.47; F, 5.99.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 4.41(2H, s), 6.92(1H, s), 7.04(1H, d, J=1.8 Hz), 7.14 (2H, t, J=9.3 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.70 (1H, brs).

Compuesto (I-26)

p.f.: 168-170°C

Análisis calculado para $C_{15}H_{12} FN_5 O_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 53.75, H, 3.79; N, 20.90, F, 5.67 encontrado: C, 53.83; H, 3.73; N, 21.20, F, 5.50.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.20(2H, s), 6.68(1H, dd, J=3.0, 1.8 Hz), 6.96(1H, s), 7.02-7.08 (1H, s), 7.16-7.26(2H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 8.02-8.08(1H, m),

Compuesto (I-27)

p.f.: 190-195 °C (solvente para recristalización: éter).

Análisis calculado para $C_{20}H_{14} FN_3 O_2 S$: C, 63.31, H, 3.72, N, 11.08; F, 5.01; S, 8.45 Encontrado: C, 63.08; H, 3.82; N, 11.28, F, 4.84; S, 8.46.

RMN ($CDCl_3$) δ : 4.53(2H, s), 7.01(2H, t, J=8.7 Hz), 7.11(1H, s), 7.26-7.48(4H, m), 7.75(1H, d, J=7.8 Hz), 8.10(1H, d, J=7.5 Hz), 8.43(1H, brs)

Compuesto (I-4)

p.f.: 122-124 °C (solvente para recristalización: éter-hexano)

Análisis calculado para $C_{20}H_{14} FN_3 O_3 \cdot 0.25 H_2O$: C, 65.30, H, 3.97; N, 11.42, F, 5.16 Encontrado: C, 65.50, H, 3.99; N, 11.24; F, 4.99.

RMN ($CDCl_3$) δ : 4.54(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m), 7.47-7.50(1H, m), 7.96-7.99(1H, m), 8.38(1H, s).

Compuesto (I-29)

p.f.: 264-265 °C

Análisis calculado para $C_{17}H_{14}N_4 O_4 \cdot 0.3 H_2O$: C, 59.40; H, 4.28; N, 16.30 Encontrado: C, 59.21; H, 4.30; N, 16.20

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.16-7.40(6H, m), 8.27(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.69(1H, brs), 12.8(1H, brs).

Compuesto (I-30)

p.f.: 204-206 °C

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}N_4O_4$: C, 62.29; H, 4.95; N, 15.29. Encontrado: C, 61.94; H, 5.03; N, 15.02.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.20(2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.61(2H, s), 6.97(1H, s), 7.12-7.42(6H, m), 8.32(1H, s), 8.77(1H, s).

Compuesto (I-31)

p.f.: 238-240 °C

Análisis calculado para $C_{20}H_{18}N_4O_4 \cdot 0.4H_2O$: C, 62.30; H, 4.91; N, 14.53. Encontrado: C, 62.18; H, 4.74; N, 14.53.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 3.64(3H, s), 5.42(2H, s), 6.36(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.95(1H, s), 7.02-7.58(7H, m), 8.17(1H, s), 8.76(1H, s).

Compuesto (I-32)

p.f.: 170-173 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo)

Análisis calculado para $C_{16}H_{13}FN_4O_2 \cdot 0.2HCl$: C, 60.13; H, 4.16; N, 17.53; F, 5.94. Encontrado: C, 60.21; H, 4.12; N, 17.41; F, 5.62.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.65(2H, s), 6.30-6.36(1H, m), 6.94(1H, m), 7.04-7.50(6H, m), 8.65(1H, brs).

Compuesto (I-33)

p.f.: 147-150 °C

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}FN_5O_2 \cdot 0.2H_2O$: C, 56.85; H, 3.94; N, 22.10; F, 6.00. Encontrado: C, 56.68; H, 4.02; N, 22.47; F, 5.72.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.65(2H, s), 6.37(1H, dd, $J=3.0, 2.7$ Hz), 7.05-7.20(5H, m), 7.47-7.58(2H, m).

Compuesto (I-34)

p.f.: 258-264 °C (solvente para recristalización: cloroformo).

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}N_4O_4S$: C, 52.32; H, 3.51; N, 16.27; S, 9.31. Encontrado: C, 52.26; H, 3.60; N, 16.05; S, 9.22.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 6.85(1H, m), 7.03(1H, s), 7.53(1H, m), 7.67-7.74(2H, m), 7.78-7.84(1H, m), 8.08-8.15(2H, m), 8.37(1H, m), 8.65(1H, brs).

Compuesto (I-35)

p.f.: 164-168 ° (solvente para recristalización: éter-hexano)

Análisis calculado para $C_{19}H_{13}FN_4O_3 \cdot 0.2C_4H_{10}O$: C, 62.72; H, 3.99; N, 14.78; F, 5.01. Encontrado: C, 62.43; H, 3.74; N, 14.74; F, 4.76.

RMN (CDCl_3) δ : 4.53(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m), 7.49-7.52(1H, m), 7.95-7.98(1H, m)

Compuesto (I-36)

p.f.: 181-183 °C (solvente para recristalización: cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.04; H, 4.17; N, 15.97. Encontrado: C, 65.02; H, 3.96; N, 16.10.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 4.61(2H, s), 7.17(1H, s), 7.26-7.47(7H, m), 7.68-7.70(1H, m), 7.95-7.98(1H, m).

Compuesto (I-37)

p.f.: 178-180 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo).

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.19(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73(2H, qd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 6.96-7.04(2H, m), 7.48-7.78(3H, m), 7.90-8.02(3H, m).

Compuesto (I-38)

p.f.: 216-217 °C

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.05\text{CHCl}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 63.44; H, 4.79; N, 18.44. Encontrado: C, 63.47; H, 4.79; N, 18.39.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 5.20(2H, s), 6.60-6.62(1H, m), 6.84(1H, s), 7.00-7.02(1H, m), 7.29-7.40(5H, m), 7.92-7.93(1H, m), 8.69(1H, brs), 14.6(1H, brs).

Compuesto (I-39)

p.f.: 178-180 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo-hexano-eter)

Análisis calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 59.84; H, 5.02; N, 18.36. Encontrado: C, 59.38; H, 5.07; N, 18.03.

RMN (CDCl_3) δ : 2.50-2.70(2H, m), 3.72(3H, s), 5.10(2H, s), 6.48(1H, s), 6.95(1H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.28-7.48(4H, s).

Compuesto (I-40)

p.f.: 223-225 °C (solvente para recristalización: hexano-acetato de etilo)

Análisis calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.1\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C, 60.03; H, 4.62; N, 18.04. Encontrado: C, 60.26; H, 4.57; N, 17.91.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 3.66(3H, s), 5.48(2H, s), 6.49(1H, s, $J=15.6\text{Hz}$), 7.08(1H, s), 7.10-7.60(7H, m), 8.30(1H, s).

Compuesto (I-41)

p.f.: 85-90 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo).

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.36(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.30(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 7.04(1H, s), 7.16-7.62(5H, m)

Compuesto (I-42)

p f ; 118-120 °C (solvente para recristalización: éter-hexano- acetato de etilo).

Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 0.2 C_4H_8O_2$: C, 64.44, H, 6.17; N, 18.98.

Encontrado: C, 64.69; H, 6.02; N, 18.97.

RMN ($CDCl_3$) δ : 0.91(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30-1.44(2H, m), 1.52-1.68(2H, m), 2.46(2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.09(2H, s), 6.50(1H, s), 7.04-7.10(2H, m), 7.30-7.50(3H, m).

Compuesto (I-43)

p.f.: 156-158 °C (solvente para recristalización. hexano-acetato de etilo)

Análisis calculado para : $C_{18}H_{19}N_5O_2 \cdot 0.1 C_4H_8O_2$: C, 63.84; H, 5.77, N, 20.23.

Encontrado: C, 63.93; H, 5.76, N, 20.23

RMN (d_6 - DMSO) δ : 0.89(3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.42-1.60(2H, m), 2.42(2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.23(2H, s), 6.47(1H, s), 6.95(1H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.99(1H, s).

Compuesto (I-44)

p.f.: 188-189 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo)

Análisis calculado para : $C_{15}H_{13}N_5O_2 \cdot 0.2H_2O$: C, 60.27; H, 4.52; N, 23.43.

Encontrado: C, 60.39; H, 4.51; N, 23.39.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 5.22(2H, s), 6.68-6.69(1H, m), 6.97(1H, s), 7.05(1H, m), 7.31-7.40(5H, m), 8.06(1H, m).

Compuesto (I-45)

p f :203-204°C(solvente para recristalización :acetato de etilo).

Análisis calculado para : $C_{14}H_{11}N_5O_4 \cdot 0.75 H_2O$: C, 46.86, H, 3.51; N, 19.52, F, 8.94.

Encontrado: C, 47.22; H, 3.48; N, 19.32, F, 8.95.

RMN (d_6 - DMSO) δ : 6.89-6.92(1H, m), 7.21(1H, s), 7.56-7.57(1H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 8.12-8.15(2H, m), 8.52-8.53(1H, m)

Compuesto (I-46)

p.f..84-85°C(solvente para recristalización : éter hexano).

Análisis calculado para : $C_{19}H_{14}FNO_3 \cdot 0.2 H_2O$: C, 69.80, H, 4.44; N, 4.28, F, 5.81.

Encontrado: C, 69.76, H, 4.34; N, 4.34; F, 5.73.

RMN ($CDCl_3$) δ : 4.06(2H, s), 6.16(1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.03(2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.32(1H, s), 7.40-7.48(1H, m), 7.87(1H, dl, $J=1.5$, 7.5Hz), 8.11(1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.68-8.74(1H, m).

Compuesto (I-47)

p f. 77-80 °C(solvente para recristalización : cloroformo- acetato de etilo)

Análisis calculado para : $C_{18}H_{13}FNO_3 \cdot 0.2 H_2O \cdot 0.2 C_4H_8O_2 \cdot 0.03CHCl_3$: C, 64.78; H, 4.34; N, 8.02; F, 5.44. Encontrado. C, 65.04; H, 4.04, N, 7.77; F, 5.56.

RMN (CDCl_3) δ : 4.07(2H, s), 6.18(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18-7.22(3H, m), 7.39(1H, s), 7.39(1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 8.92(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

Compuesto (I-48)

p.f.: 196-198 °C (solvente para recristalización: isopropil éter).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FNO}_5 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 64.76; H, 3.91; N, 3.78; F, 5.12. Encontrado: C, 64.95; H, 3.73; N, 3.93; F, 4.99.

RMN (CDCl_3) δ : 4.08(2H, s), 6.18(1H, t, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.20-7.32(3H, m), 7.37(1H, s), 8.20(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.51(1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 9.34(1H, brs)

Compuesto (I-49)

p.f.: 208-210 °C (solvente para recristalización: isopropil éter).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FNO}_5$: C, 65.40; H, 3.84; N, 3.81; F, 5.17. Encontrado: C, 65.14; H, 3.79; N, 3.90; F, 4.95.

RMN (CDCl_3) δ : 4.09(2H, s), 6.25(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21-7.32(3H, m), 7.65(1H, s), 7.96-8.02(1H, m), 8.56(1H, brs), 8.85(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

Compuesto (I-50)

p.f.: 108-109 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo-éter isopropílico).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$: C, 66.66; H, 4.04; N, 8.64; F, 5.86. Encontrado: C, 66.64; H, 3.96; N, 8.66; F, 5.59.

RMN (CDCl_3) δ : 4.19(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 7.80(1H, s), 7.86-7.91(1H, m), 8.12(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$).

Compuesto (I-51)

p.f.: 97-100 °C (solvente para recristalización: acetato de etilo-éter isopropílico).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$: C, 61.41; H, 3.88; N, 12.64; F, 5.71. Encontrado: C, 61.76; H, 3.58; N, 12.21; F, 5.84.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 4.28(2H, s), 7.15-7.21(3H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.64(1H, brs), 8.11(1H, brs), 8.98-9.02(2H, m).

Ejemplo de referencia 1

Las actividades inhibitorias de un compuesto representado por la fórmula $\text{A-C(=O)-CH=C(OH)-B}$ contra la integrasa de cada retrovirus, se describen

Los efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención para la integrasa de VIH-1 se han determinado por el ensayo descrito abajo.

(1) Preparación de soluciones de DNA

El sustrato de ADN y el ADN blanco, cuyas secuencias se describen abajo, se sintetizaron por Amersham Pharmacia Biotech y se disolvieron en amortiguador KTE (composición 100

mM de KCl, 1 mM de EDTA, 10 mM de Tris-HCl (pH 7.6) a concentración de 2 pmol/ μ L y 5 pmol/ μ L, respectivamente. Las soluciones de ADN se fijaron con cada complemento y se enfriaron lentamente después del calentamiento.

(Sustrato de ADN)

5'- Biotina-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'
3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ADN Blanco)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'
3'-Dig- ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA 5'

(2) Los cálculos del porcentaje de inhibición (valores IC_{50} de los compuestos ensayados) de estreptavidina, se obtuvieron de Laboratorios Vector, se disolvieron en amortiguador de carbonato 0.1M (composición: Na_2CO_3 90 mM, $NaHCO_3$ 10 mM) concentración de 40 μ g/mL. Después de cubrir cada pozo de el microtitulador de platos (obtenido de NUNV) con 50 μ L de la solución anterior a 4 °C por toda la noche, cada pozo se lavó dos veces con PBS (composición: NaCl 13.7 mM, KCl 0.27 mM, Na_2HPO_4 0.43 mM, KH_2PO_4 0.14 mM) y se bloqueó con 300 μ L de solución al 1% de leche descremada en PBS por 30 minutos. Adicionalmente cada pozo se lavó dos veces con PBS y luego se agregó 50 μ L de solución de sustrato de ADN (2 pmol/ μ L). Los platos del microtitulador se mantuvieron a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego cada pozo se lavó dos veces con PBS y una con H_2O .

Seguidamente, en cada pozo preparado como se describió anteriormente, se agregaron 45 μ L del amortiguador de reacción, preparado a partir de 12 μ L de amortiguador (Composición: MOPS 150mM (pH 7.2), $MnCl_2$ 75mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, fracción V de albúminas de suero bovino 500 μ g/mL), 1 μ L de ADN blanco (5 pmol/ μ L), y 32 μ L de agua destilada. Adicionalmente 6 μ L de cualquiera los compuestos de prueba en DMSO o DMSO para control positivo (PC) se mezclaron con el amortiguador de reacción anterior, luego 9 μ L de una solución de integrasa (30pmol) se agregó y se mezcló bien. En el pozo de control negativo (NC) se agregó 9 μ L del amortiguador de dilución de integrasa (composición: MOPS 20 mM (pH7.2), glutamato de potasio 400 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 0.1%, glicerol al 20 %, DTT 1 mM, úrea 4M).

Los platos del microtitulador se incubaron a 30°C durante 1 hora. la solución de reacción se retiró y cada pozo se lavó dos veces con PBS. Seguidamente, cada pozo de los platos del microtitulador se llenó con 100 μ L de anticuerpo de anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (Fragmento Fab de oveja. obtenido de Boehringer) y se incubó a 30°C para 1 hora. Entonces, cada pozo se lavó dos veces con Tween 20 al 0.05% en PBS y una vez con PBS. Luego, 150 μ L de amortiguador de reacción de fosfatasa alcalina (composición: p-nitrofenilfosfato 10 mM (obtenido de los Laboratorios Vector), $MgCl_2$ 5mM, NaCl 100 mM, tris-HCL 100 mM (pH 9.5) se agregó en cada pozo. Los platos del microtitulador fueron incubados a 30 °C por 2 horas y la reacción se terminó por la adición de 50 μ L de una

solución de NaOH 1N. Luego se midió la la densidad óptica (OD) a 405 nm de cada pozo y se determinó el porcentaje de inhibición según la siguiente ecuación:

Porcentaje de inhibición (%) = 100 [1-((C abs. -NC abs) / (PC abs – NC abs))]

C abs : OD del pozo de los compuestos
NC abs.: OD del control negativo (NC)
PC abs.: OD del control positivo (PC)

Cuando el porcentaje de inhibición (%) es X%, a la concentración de x µg/mL y el porcentaje de inhibición (%), es Y% a la concentración de y µg/mL, uno de los cuales es más del 50% y el otro es menos del 50%, IC₅₀ se determina por la siguiente expresión.

IC₅₀ (µg/ml) = x-((X – 50)(x – y)/ (X – Y))

Los valores IC₅₀ , la concentración de los compuestos al 50% de inhibición, se muestran en la tabla 1. El No de compuesto en la tabla 1 es el mismo No. de compuesto del ejemplo anterior

TABLA 1

Compuesto No.	IC ₅₀ (µg/mL)
I-3	0.40
I-11	0.42
I-12	0.43
I-16	0 53
I-17	1.6
I-19	0 63
I-20	0.32
I-21	0.54
I-22	0.59
I-25	0.48
I-29	1.0
I-46	0 44
I-47	0 35
I-50	0.40
I-51	0 48

El efecto inhibitorio de los compuestos y las sustancias activas anti-retrovirus de la presente invención, para integrasas VIH-1, VIH-2, VISmac, y VIS agm, han sido determinados por el ensayo que se describe abajo.

(1) Las células Molt-4 (2 x 10⁶ células), fueron infectadas con VIH-1 NL432 (4 x 10⁶ cpm), VIH-2 Rod (8 x10⁶), VISmac MA239 (8 x 10⁶cpm) y VIS agm SA212 (8 x 10⁶cpm) y se incubaron por una hora a temperatura ambiente.

Preparación de los virus

(1) Preparación de virus VIH-1: en un frasco de 25 cm², se cultivaron células SW480 en un medio DMEM, suplementado con 10% de suero fetal bovino. Con 40 µg de ADN molecular infeccioso VIH-1, pNL432, se transfectaron las células por el método de coprecipitación con fosfato de calcio, y con el sobrenadante (2 mL) a los 2-3 días de la post-transfección se infectaron células M8166 (1 x 10⁶ células). Las células fueron sembradas en 10 ml de medio RPMI suplementado con 10% de suero fetal bovino en incubadora con CO₂ a 37°C. Después de observar claramente células gigantes, las células se removieron por centrifugación y luego el sobrenadante se filtró por un filtro de 0.45 µm, se midió la actividad RT y se almacenó a -80°C, como stock de virus VIH-1.

(2) Preparación de virus VIH-2 Se infectaron células M8166 (1 x 10⁶) con VIH-2 Rod . Las células fueron cultivadas en 10 ml de medio RPMI suplementado con 10% de suero bovino fetal, en incubadora con CO₂ a 37°C Después de observar claramente células gigantes, las células se removieron por centrifugación y luego el sobrenadante se filtró por un filtro de 0.45 µm, se midió la actividad RT y se almacenó a -80°C, como stock de virus VIH-2.

(3) Preparación de virus VISmac: en un frasco de 25 cm², se cultivaron células SW480 en un medio DMEM, suplementado con 10% de suero fetal bovino Con 40 µg de ADN molecular infeccioso VISmac- MA239, PMA239, se transfectaron las células por el método de coprecipitación con fosfato de calcio, y con el sobrenadante (2 mL) a los 2-3 días de la post-transfección se infectaron células CEMX174 (1 x 10⁶ células). Las células fueron sembradas en 10 ml de medio RPMI suplementado con 10% de suero fetal bovino en incubadora con CO₂ a 37°C Después de observar claramente células gigantes, las células se removieron por centrifugación y luego el sobrenadante se filtró por un filtro de 0.45 µm, se midió la actividad RT y se almacenó a -80°C, como stock de virus VISmac.

(4) Preparación de virus VISagm: en un frasco de 25 cm², se cultivaron células SW480 en un medio DMEM, suplementado con 10% de suero fetal bovino. Con 40 µg de ADN molecular infeccioso VISagm- SA212, PSA212, se transfectaron las células por el método de coprecipitación con fosfato de calcio, y con el sobrenadante (2 mL) a los 2-3 días de la post-transfección se infectaron células M8166 (1 x 10⁶ células). Las células fueron sembradas en 10 ml de medio RPMI suplementado con 10% de suero fetal bovino en incubadora con CO₂ a 37°C Cada 3 días las células se separaron del sobrenadante por centrifugación y se continuó el cultivo con nuevos medios de cultivo. Cada sobrenadante se filtró por un filtro de 0.45 µm, se midió la actividad RT y se almacenó a -80°C, como stock de virus VISagm

(2) Las células se lavaron dos veces para remover los virus y se suspendieron en 10 ml de medio RPMI, suplementado con 10% de suero fetal bovino. Las células infectadas (100 µL), se colocaron en un plato microtitulador de 26 pozos que contenían una serie de 5 diluciones dobles de compuestos (100 µL) y se cultivaron en incubadora con CO₂ a 37°C

(3) El sobrenadante a los 5 días de la postinfección se cosechó y midió la cantidad del virus por la actividad RT.

Preparación de la solución para el ensayo RT:

Una mezcla de reacción (90 µL) que contenía: Tris-HCl 50mM, pH. 8.3, KCl 150mM, MgCl₂ 10mM, Nonidet P-40 al 0.1%, DTT (ditiotreitól) 10mM, poli(rA) 5 µg/mL, (dT)₁₂₋₁₈ 5 µg/mL y 1 µCi [³H] dTTP a la concentración final después de la mezcla con una muestra de 10 µL

Procedimiento del ensayo RT:

- 1 10 µL de muestra fueron colocados en tres pozos de en una placa de microtitulación de 96 pozos (ensayo por triplicado).
 2. La mezcla de reacción (90µL) enfriada a 4°C se adicionó a cada pozo, se mezcló e incubó a 37 °C por tres horas.
 - 3 Después de la incubación, el plato se enfrió con hielo y se pasó a través de un DEAE-Filtermat usando cosechador de células . El filtro se lavó con Na₂HPO₄ al 4.5% (20 segundos) y H₂O (10 segundos)
 4. El filtro se secó a 95 °C por 15 minutos
 5. Se adicionaron 10 mL de centellador y se selló.
 6. La radiactividad se midió por espectroscopia de centelleo β en una placa de un centellador LKB.
 - 7 La actividad RT (cpm/mL) se calculó a partir del promedio de los tres pozos
- (4) La actividad RT en ausencia de medicina se calculó como 100 % de replicación viral y después se determinó el 50% de concentración inhibitoria EC₅₀ de la muestra a partir de la actividad RT de cada pozo, como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2

	VIH-NL432	VIH-2 ROD	VISmac	VISagm
I-16	57	35	57	44
Zidovudina	0.51	0.28	0.35	0.36
Estavudina	6.1	4.1	3.4	4.5
Lamivudina	8.4	22	9.1	22

Como se observa en la tabla 2 el compuesto I-16, la zidovudina, la estavudina y la lamivudina mostraron una actividad antiviral contra VIH-1, VIH-2, VISmac y VISagm

Por lo tanto la composición anti-retrovirus que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) es una medicina efectiva no solamente para la infección por VIH-1 sino también para la infección por VIH-2 y por VIS.

Los efectos inhibitorios de los compuestos y de las sustancias activas anti-retrovirus de la presente invención para integrasa de VIF se determinaron por el ensayo descrito abajo.

(1) La serie de 5 dobles diluciones de la muestra fue puesta en un plato de microtitulación de 24 pozos

Líneas de células T de felinos (células MYA-1 · 4x 10⁵ céluas por cada pozo) y virus de inmunodeficiencia felina (cepa VIF TM-2 3000 cpm/pozo) se adicionaron a cada pozo. Las células se cultivaron con 1 5 mL de medio RPMI suplementado con 10 % de suero fetal bovino, polibreno 2µg /mL , 100 unidades/mL de recombinante humano IL-2 y 2-mercaptoetanol 50 µM en incubadora con CO₂ a 37 °C.

(1) Preparación del virus VIF TM-2:

Células MYA-1 (1x10⁶) se infectaron con VIF TM-2. Las células se cultivaron en 10 mL de medio RPMI suplementado con 10 % de suero fetal de bovino, polibreno 2µg /mL, 100 unidades/mL de recombinante humano IL-2 y 2-mercaptoetanol 50 µM en incubadora con CO₂ a 37 °C Cada uno o dos días, se separaron las células del sobrenadante por centrifugación y se continuó el cultivo con nuevo medio de cultivo. Cada sobrenadante se filtró por un filtro de 0.45µm, se midió la actividad RT y se almacenó a –80 °C como un stock de virus VIF

(2) Cada 1-2 días se midió la cantidad de virus por la actividad RT en los sobrenadantes (como en el ejemplo experimental 2).

(3) Utilizando los datos de 10 días de postinfección, la actividad RT en la ausencia de medicina se calculó como un 100% de replicación viral y la concentración inhibitoria (EC₅₀) de la muestra se determinó de la actividad RT de cada pozo como se muestra en la tabla 3

TABLA 3

Resultado EC₅₀ unidad ng/mL

	EC ₅₀
I-16	300
Zidovudina	48

Como se muestra en la tabla 3 el compuesto I-16 mostró actividad antiviral contra no solamente el VIH-1 y VIS sino también contra VIF. Entonces la composición anti-retrovirus que contiene el compuesto representado por la fórmula (I), es una medicina efectiva contra la infección por FIV.

Ejemplo de referencia 2

Los efectos inhibitorios de cada sustancia activa anti-virus de inmunodeficiencia humana contra el virus de inmunodeficiencia humana se determinó por el ensayo MTT descrito abajo.

(1) Las cepas de células T humanas Molt-4 clon 8 persistentemente infectadas por VIH (cepa de HTLV-IIIB), se cultivó en un medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino al 10%, el sobrenadante se filtró, se midió la actividad RT y se almacenó a – 80°C. Por otro lado, cada sustancia activa de antiviruses de inmunodeficiencia humana se diluyó a una concentración fija en el medio de cultivo, ellas fueron puestos en un microtitulador de 96 pozos. Subsecuentemente, 100 µL (3.5 x 10⁴ células) de una suspensión de células MT-4 se pusieron en un microtitulador de 96 pozos, y luego el sobrenadante mencionado anteriormente que contiene VIH, el cual fue diluido por el medio de cultivo, adicionándole 50 µL a un titulador de 96 pozos (60 pfu (plaque forming unit)).

(2) Después del cultivo a 37°C por 5 días en una incubadora con CO₂, en todos los pozos se adicionó 30 µL por pozo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-3-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) 5mg/mL y PBS, y se incubó por 1 hora.

En éste periodo, células vivas redujeron MTT y se precipitó formazan, luego se removieron de todos los pozos 150 µL de sobrenadantes de células y entonces se adicionaron 150 µL de lisato (10% triton X-100 y 0.4% (v/v) de HCl que contenía isopropanol) y el formazan fue eluido sobre una placa de agitación. El formazan se midió a OD 560 nm y 690nm (longitud de onda de referencia) por un lector de microplaca, los resultados se compararon con la referencia. EC₅₀ fue la concentración de compuesto que inhibió el 50% del daño celular causado por el virus. Los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4
Actividad inhibidora contra *en virus humano*

Sustancia activa anti-virus humano	EC ₅₀ (ng/mL)
Zidovudina	1.8
Didanosina	640
Zalcitabina	17
Lamivudina	38
Estavudina	50
Abacavir	630

Capravirina	1 4
Nevirapina	20
Lovirida	11
Delavirdina	12
Emivirina	4.5
Efavirenz	0.58
Saquinavir	3.7
Indinavir	14
Ritonavir	26
Nelfinavir	10

Ejemplo experimental

Las muestras ensayadas (medicina 1 y medicina 2) se diluyeron con medio de cultivo (10% FCS que contenía medio RPMI 1640) para preparar las concentraciones stock de las muestras ensayadas. La medicina 1 diluida (50 µL) fue puesto en un microtitulador de 96 volumen total fue de 100 µL. En los pozos de control de células (CC) se adicionaron 100 µL del medio de cultivo y en los pozos de control de virus (VC) se adicionaron 50 µL del medio de cultivo. Las tres placas con las mismas diluciones se prepararon con el objeto de medir el efecto sinérgico (experimentos triple).

Las células MT-4 (50 µL) diluidas a una concentración adecuada(4 x 10⁵/mL), con el medio de cultivo mencionado anteriormente se adicionaron a cada una de las placas de un microtitulador de 96 pozos que contenía la muestra ensayada antes mencionada, y la palca fue mezclada por un agitador y se incubó en CO₂ por una hora

El VIH-1 (50 µL), diluidos a una concentración adecuada (moi=0.001) con el medio de cultivo mencionado anteriormente, se adicionó a cada placa de un microtitulador de 96 pozos, que contenía la muestra ensayada antes mencionada y células MT-4 y la placa fue mezclada poe un agitador y entonces se cultivó en una incubadora con CO₂ por 5 días

Después de 5 días 30 µL de solución MTT (el MTT se disolvió con PBS hasta 5mg/mL, se filtro por un filtro de 0.22 µm y se esterilizó) se adicionaron a cada placa de un microtitulador de 96 pozos y se incubó en un incubador con CO₂, por una hora. 150 µL de sobrenadante se retiraron de cada pozo sin sacar las células. 150 µL de lisato (500 ml de 2-propanol, 50 ml de Triton X y 2 ml de HCl se mezclaron apropiadamente) se adicionaron a una placa de microtitulador de 96 pozos y entonces se mezclan apropiadamente en un agitador hasta que todas las células se disolvieron. La absorbancia de la mezcla en la palca del microtitulador de 96 pozos, se midió a dos longitudes de onda de 560 nm y 690 nm por un lector de placa del microtitulador. Utilizando un MacSynergy II soft Synergy Volume (µM²%, nivel de confianza del 99.9%) se determinaron, lo efectos sinérgicos de dos clases

de medicinas. Los métodos de determinación de efecto sinérgico utilizando Synergy Volume están descritos en (1) Antiviral Research, 14, (1990), 181-206, (2) Antimicrob. Agents, Chemother, (1997), 2165-2172 y similares.
Especialmete, se prefieren los efectos sinérgicos que superan 100 $\mu\text{M}^2\%$.

TABLA 5

Combinación (Medicina 1/ Medicina 2)	Volúmenes de sinergia (99.9% de confiabilidad)			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Compuesto I-16/Didanosina	234	214	159	254
Compuesto I-16/Lamivudina	200	193	365	181
Compuesto I-16/Nevirapina	68	245	257	243
Compuesto I-16/Capravirina	138	221	166	142
Compuesto I-16/Nelfinavir	129	283 ✓	136	243
Compuestol- 16/Compuestol-16	ND	ND	43	62

ND: no realizado.

Además por ejemplo se muestra en la figura 1 un gráfico del efecto sinérgico entre el compuesto I-16 y la zidovudina.

Aplicabilidad industrial

La combinación de derivados de propenona y sustancia activa anti-retrovirus pueden aumentar eficientemente la inhibición de la replicación del retrovirus, por cada medicina que actua sinérgicamente contra el retrovirus. Una composición medicinal que contiene deirvados de propenona y sustancias activas anti-retrovirus de la presente invención es una excelente composición anti-retrovirus.

REIVINDICACIONES

1. Una composición anti-retrovirus, la cual contiene como ingredientes activos un compuesto representado por la fórmula (I): $A-C(=O)CH=C(OH)-B$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un arilo opcionalmente sustituido; a condición que están excluidos los casos en que A y/o B estén opcionalmente sustituidos con indol-3-il: un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, y uno o más de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus

2. Una composición anti-retrovirus como la descrita en la reivindicación 1, en la que la sustancia activa anti-retrovirus exhibe un efecto sinérgico en combinación con un compuesto representado por la fórmula (I), un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

3. Una composición anti-retrovirus como la descrita en las reivindicaciones 1 o 2, en la que la sustancia activa anti-retrovirus es una, excluyendo inhibidor de integrasa.

4. Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sustancia activa es un inhibidor de transcriptasa inversa ¹ tipo nucleósido, un inhibidor de transcriptasa inversa tipo no-nucleósido ² y/o un inhibidor de ³ proteasa

5. Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sustancia activa anti-retrovirus es ^{NUCLEÓSIDO} Zidovudina, didanosina, ¹ zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, ^{NO NUCLEÓSIDO} ~~nevirapina~~, delavirdina, emivirina, lovirida, efavirenz, trovirdina, capravirina, TIBO, talviralina, UC781, ^{INHIB. PROTEASA} saquinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, KNI-272, lopinavir, VX-478, VB-19026, BILA-2011-BS, A-77003, A-80987, DMP-323 y/o XM-450.

6. Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la sustancia activa anti-retrovirus es Zidovudina, lamivudina, estavudina, nevirapina, capravirina, y/o nelfinavir

7. Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que A del compuesto representado por la fórmula (I), es furilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, y B del compuesto representado por la fórmula (I), es Triazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, u oxazolil opcionalmente sustituido.

8. Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que A del compuesto representado por la fórmula (I) es 5-(4-

fluorobencil)furan-2-il; y B del compuesto representado por la fórmula (I) es 1*H*-1,2,4-triazol-3-il.

9 Una composición anti-retrovirus como la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1a 8, en la que el retrovirus es el virus de inmunodeficiencia humana

10 Una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto que exhibe una actividad promotora de la actividad anti-retrovirus de una sustancia activa anti-retrovirus , y es representada por la fórmula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido, B es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido, a condición que están excluidos los casos en los que A y/o B estan opcionalmente sustituidos por indol-3-il; un tautómero, una pro-droga, una sal farmacéuticamente aceptada, o un solvato de la misma

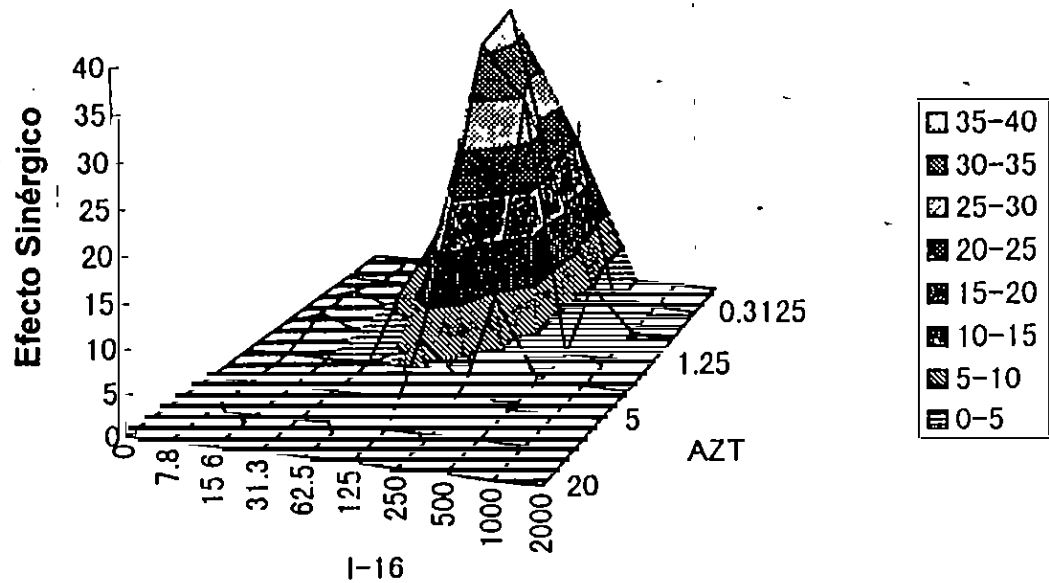
11. Un método para tratar o prevenir la infección por retrovirus, el cual comprende una administración simultánea o continua del compuesto representado por la fórmula (I). $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$ en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido, a condición que están excluidos los casos en los que A y/o B estén opcionalmente sustituidos por indol-3-il, un tautómero, una-prodroga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma y una o más diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus.

12. El uso de una composición representada por la fórmula (I) $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$, en la que A es un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido; a condición que están excluidos los casos en los que A y/o B estén opcionalmente sustituidos por indol-3-il; un tautómero, una-prodroga, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma y uno o más de los diferentes tipos de sustancias activas anti-retrovirus para la preparación de un medicamento par tratar y prevenir la infección por retrovirus.

RESUMEN

Se encontró una combinación de un inhibidor de integrasa con una sustancia activa anti-retrovirus y composiciones médicas que contienen los mismos ingredientes activos.

Figura 1



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00P00075WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP01/04887	International filing date (day/month/year) 11 June 2001 (11.06.01)	Priority date (day/month/year) 13 June 2000 (13.06.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, A61K 31/4155, 41, 31/443, 506, 4439, 7072, 522, 675, 551, 496, 513, 165, 4196, 5517, 498, 341, 4725, 426, 496, 4709, 366, 519, 538, 4402, 472, 499, 45/00, A61P 43/00, 31/18		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2	This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☒ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 August 2001 (02.08.01)	Date of completion of this report 20 November 2001 (20.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No	Telephone No

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/JP01/04887

I. Basis of the report

1 With regard to the elements of the international application *

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings.
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description.
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c)) **

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70 16 and 70 17)

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/JP01/04887

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 2, 11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 2, 11
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

The invention set forth as Claim 11 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority.

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 2
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

The invention set forth in Claim 2 uses a "substance that produces a synergistic effect by combined use with the compound represented by Formula (I)," but in light of the technical knowledge available at the time of filing of this application, it is unclear which compounds other than those specifically disclosed in the Specification provide a synergistic effect by combined use with the compound represented by Formula (I), and the specific scope cannot be identified. Therefore, this opinion was rendered concerning only those substances specifically disclosed in the Specification.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for said claims Nos 2, 11

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/JP01/04887

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims	1-10,12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10,12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10,12	YES
	Claims		NO

2 Citations and explanations

Document 1: WO, 98/45268, A1
Document 2: WO, 99/50245, A1
Document 3: EP, 906756, A1
Document 4: EP, 878194, A1

None of the above documents cited in the international search report describes or implies the inventions set forth as Claims 1-10 and 12, and therefore these inventions appear to be novel and appear to involve an inventive step. Document 1 describes compounds having various substituents and states these compounds are useful in the treatment of AIDS, but does not specifically disclose the compounds of Formula (I) of this application. Documents 2-4 state that multi-drug combination therapy is useful in the treatment of AIDS, but it does not state that the compounds set forth as Formula (I) in this application have antiretroviral activity.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/JP01/04887

VI. Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO 01/00578 A1 [EX]	04 January 2001 (04 01 2001)	21 June 2000 (21 06 2000)	25 June 1999 (25.06 1999)
WO 00/39086 A1 [EX]	06 July 2000 (06 07 2000)	17 December 1999 (17 12 1999)	25 December 1998 (25 12.1998)

2 Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del agente 00P00075WO	PARA ACCION POSTERIOR Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/1PEA/416)	
Solicitud internacional No PCT/JP01/04887	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) Junio 11 de 2001 (11.06.01)	Fecha de prioridad (día/mes/año) Junio 13 de 2000 (13.06.00)
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07D 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, A61K 31/4155, 31/41, 31/443, 31/506, 31/4439, 31/7072, 31/522, 31/675, 31/551, 31/496, 31/513, 31/165, 31/4196, 31/5517, 31/498, 31/341, 31/4725, 31/426, 31/496, 31/4709, 31/366, 31/519, 31/538, 31/4402, 31/472, 31/499, 45/00, A61P 43/00, 31/18		
Solicitante SHIONOGI & CO., LTD.		
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36 2 Este INFORME consiste en un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula ☐ Este informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT Estos anexos consisten en un total de _____ hojas.		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Base del informe II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración VI ☒ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud de examen Agosto 2 de 2001 (02.08.01)	Fecha de completamiento de este informe Noviembre 20 de 2001 (20.11.2001)	
Nombre y dirección de correo del IPEA/JP Fax No	Funcionario autorizado Teléfono No.	

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/JP01/04887

I. Base del Informe

1 Con relación a los elementos de la solicitud Internacional.*

- ☐ la solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones.
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____, modificadas (junto con cualquier declaración bajo el Artículo 19)
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos.
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____
- ☐ la secuencia de la lista de partes de la descripción:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____

2 Con relación al idioma, todos los elementos antes marcados se pusieron a disposición y se suministraron a esta autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma en este punto
Estos elementos se pusieron a disposición o se suministraron a esta autoridad en el siguiente idioma _____, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para fines de investigación internacional (según la Regla 23 1(b))
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48 3(b))
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para fines de examen preliminar internacional (bajo la Regla 55 2 y/o 55 3)

3 Con relación a cualquier nucleótido y/o secuencia amino ácida revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en la lista de secuencia.

- ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible en computador
- ☐ suministrado con posteridad a esta autoridad en forma escrita
- ☐ suministrado luego a esta autoridad en forma legible en computador
- ☐ la declaración que el listado de secuencia escrito suministrado posteriormente no va más allá de lo revelado en la solicitud internacional tal como fue presentada
- ☐ la declaración que la información grabada en forma legible en computador es idéntica a la lista de secuencia escrita que ha sido suministrada

4 las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____

5 ☐ Este informe ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no han sido hechas, ya que se consideran que han ido más allá de lo revelado que fue presentado, como se indica en la casilla suplementana (Regla 70 2 (c)) **

* Las hojas de reemplazo que se han suministrado a la Oficina de Recepción en respuesta a una invitación según el artículo 14, se denominan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen reformas (Regla 70 16 y 70 17)

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones deben citarse en el ítem 1 y anexarse a este informe

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/JP01/04887

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial:

- 1 Las preguntas sobre si la invención reivindicada aparece ser novedosa, tener nivel inventivo (no ser obvio), o tener aplicabilidad industrial no han sido examinadas con respecto de
- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ reivindicaciones Nos 2.11
- porque
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 2.11 se refieren a la siguiente materia la cual no requiere examinación preliminar internacional (se especifica).
- La invención establecida como reivindicación No 11 se refiere a un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia o cirugía, lo cual no requiere Examinación Internacional Preliminar por la Autoridad respectiva.
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican los siguientes elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos 2, son tan confusos que no ha sido posible establecer una opinión significativa (se especifica)
- La invención establecida en la reivindicación 2 usa una "substancia que produce un efecto sinérgico mediante uso combinado con el compuesto representado en la Fórmula (I)", pero en vista del conocimiento técnico disponible al momento de presentar esta solicitud, no es claro cuáles compuestos distintos de aquellos específicamente divulgados en la descripción proveen un efecto sinérgico mediante uso combinado con el compuesto representado en la Fórmula (I), y el alcance específico no puede ser identificado. Por lo tanto, esta opinión fue -rendida respecto de solamente aquellas sustancias específicamente divulgadas en la descripción
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos _____, han sido tan inadecuadamente sustentadas en la descripción que no ha sido posible establecer una opinión significativa
- ☒ ningún informe de búsqueda internacional ha sido establecido para dichas reivindicaciones Nos 2.11
- 2 No ha sido posible expedir un examen preliminar internacional significativo, debido a la falla de los listados de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con los estándares estipulados en el anexo C de las Instrucciones - Administrativas
- ☐ el formato escrito no fue allegado o no cumple con los estándares
- ☐ el formato leíble de computador no fue allegado o no cumple con los estándares

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/JP01/04887

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-10.12</u>	Si
	Reivindicaciones _____	No
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones <u>1-10.12</u>	Si
	Reivindicaciones _____	No
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-10.12</u>	Si
	Reivindicaciones _____	No

2 Citas y explicaciones

Documento 1. WO, 98/45268, A1
Documento 2. WO, 99/50245, A1
Documento 3. EP, 906756, A1
Documento 4. EP, 878194, A1

Ninguno de los documentos arriba citados en el reporte de búsqueda internacional, describe o implica las invenciones establecidas en las reivindicaciones 1-10 y 12, y por tanto, aparecen ser novedosas y tener nivel inventivo. El documento 1 describe compuestos que contienen varios sustituyentes y declara que esos compuestos son útiles para el tratamiento del SIDA, pero no divulga específicamente los compuestos de la Fórmula (I) de esta solicitud. Los documentos 2-4 declaran que terapias de combinaciones multi-droga son útiles en el tratamiento del SIDA, pero no declaran que los compuestos de la Fórmula (I) de esta solicitud tengan actividad antiretroviral.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/JP01/04887

VI. Algunos documentos citados:

1 Algunos documentos publicados (Regla 70 10)

Solicitud No. Patente No	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 01/00578 A1 (EX)	4 de Enero de 2001 (04 01 2001)	21 de Junio de 2000 (21 06 2000)	25 de Junio de 1999 (25 06 1999)
WO 00/39086 A1 (EX)	6 de Julio de 2000 (06 07 2000)	17 de Diciembre de 1999 (17 12 1999)	25 de Diciembre de 1998 (25 12 1998)

2 Divulgaciones escritas (Regla 70 9)

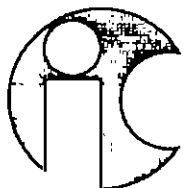
Tipo de Divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación escrita referente a la divulgación no escrita (día/mes/año)
--------------------------------	--	--

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD		
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: *Audrea Fosse*

Fecha:



2020
Bogotá DC

Folio 131

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-113212
	Solicitud Internacional	PCT/JP2001/004887
	Fecha inicio fase nacional	03/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	877
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

08 AGO 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051

532